This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

(19)日本国特許庁（JP）　(12) 公開特許公報（A）　(11)特許出願公開番号
特開2001－240581
（P2001－240581A）
(43)公開日　平成13年9月4日(2001.9.4)

(51)Int.Cl.⁷	識別記号	FI	テーマコード(参考)
C07C 237/42		C07C 237/42	4C033
A61K 31/166		A61K 31/166	4C086
31/192		31/192	4C206
31/255		31/255	4H006
31/426		31/426	

審査請求　未請求　請求項の数4　OL　（全 28 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2000－53861(P2000－53861)

(22)出願日　平成12年2月29日(2000.2.29)

(71)出願人　000199175
千寿製薬株式会社
大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

(72)発明者　崔　応渉
大阪府箕面市牧落5丁目19番10－707号

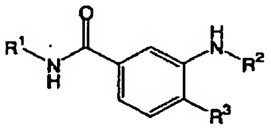
(72)発明者　小木曽　裕美
兵庫県神戸市西区南別府4丁目366番地の1－202号

(72)発明者　井上　淳
兵庫県神戸市須磨区白川字不計1番地の6－603号

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アミノベンズアミド誘導体およびその用途

(57)【要約】
【課題】プロテインキナーゼCを活性化するアミノベンズアミド誘導体を提供する。
【解決手段】一般式（I）
【化1】

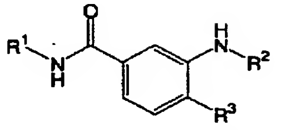


(I)

〔式中、R^1はヒドロキシル基で置換されていてもよいアルキル基またはアルケニル基を示し、R^2はアルキル基もしくはアルケニル基で置換されたカルボニル基または式（II）
【化2】

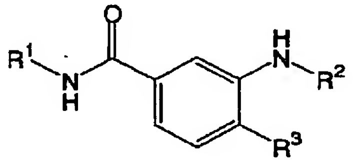
$$—SO_2R^4 \qquad (II)$$

（式中R^4は置換されていてもよいアルキル基、あるいはアルケニル基、あるいはニトロ基またはアミノ基で置換されていてもよい芳香族炭化水素基、あるいは置換基を有するチアゾリル基を示す。）を示し、R^3はヒドロキシメチル基、あるいはヒドロキシアミノ基で置換されていてもよいまたはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表わされる化合物又はその製薬学的に許容し得る塩。

【特許請求の範囲】
【請求項１】一般式（Ｉ）
【化１】

(I)

〔式中、Ｒ^{1}はヒドロキシル基で置換されていてもよいアルキル基またはアルケニル基を示し、Ｒ^{2}はアルキル基もしくはアルケニル基で置換されたカルボニル基または式（ＩＩ）
【化２】

$$-SO_2R^4 \quad \text{(II)}$$

（式中Ｒ^{4}は置換されていてもよいアルキル基、あるいはアルケニル基、あるいはニトロ基またはアミノ基で置換されていてもよい芳香族炭化水素基、あるいは置換基を有するチアゾリル基を示す。〕を示し、Ｒ^{3}はヒドロキシメチル基、あるいはヒドロキシアミノ基で置換されていてもよいまたはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表わされる化合物またはその製薬学的に許容し得る塩。
【請求項２】請求項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有してなる医薬。
【請求項３】請求項１に記載の化合物またはその製薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有してなるプロテインキナーゼＣ活性化剤。
【請求項４】眼圧降下剤である請求項２に記載の医薬。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】本発明は、アミノベンズアミド誘導体およびその製薬学的に許容し得る塩、およびアミノベンズアミド誘導体およびその製薬学的に許容し得る塩を有効成分とする医薬に関する。
【０００２】
【従来の技術】プロテインキナーゼＣ（以下、ＰＫＣと略す）は１９７７年 Nishizuka ら〔J.Biol. Chem.,２５２巻，７６０３頁（１９７７年）〕によって発見されたCa^{2+}およびリン脂質依存性蛋白リン酸化酵素で、細胞内情報伝達機構および細胞増殖などにおいて重要な役割をもつことが知られている。ＰＫＣは発ガンプロモーターとして考えられてきたが、近年、ＰＫＣ活性化剤に対する、アルツハイマー型痴呆に対する利用可能性〔中村重信、医学のあゆみ，１４５巻，２９１頁（１９９８年）、F. Casamenti, C. Scali, and G. Pepeu, Eur. J. Pharmacol.，１９４巻，１１頁（１９９１年）、L. Amaducci ら，Psychopharmacology Bulletin,２４巻，１３０頁（１９９８年）〕、神経刺激伝達やチャンネルの修飾などシナプスの可塑性との関係〔西塚泰美、化学と工業，４４巻，１２３頁（１９９１年）〕、好中球からのスーパーオキサイドの産生刺激〔Gilbert ら，Biochemistry，３４巻３９１６頁（１９９５年）〕、抗腫瘍活性〔Yoshida ら，Int. J. Cancer,７７巻，２４３頁（１９９８年）〕および眼圧下降作用〔Nagata ら,Jpn. J. Ophthalmol.,３７巻，３３９頁（１９９３年）、Mittag ら，Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.,２８巻，２０５７頁（１９８７年）〕など、種々の医薬用途への可能性が報告されるようになってきた。しかし、ＰＫＣ活性化剤の医薬用途の可能性については未だ研究開発の段階である。そこで、医薬用途の可能性の高いＰＫＣ活性化剤の開発を図るべく発明者らは鋭意研究を行った。
【０００３】
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、ＰＫＣ活性化作用を有する新規アミノベンズアミド誘導体およびその製薬学的に許容し得る塩を提供することである。
【０００４】
【課題を解決するための手段】本発明者らは、新規に創製したアミノベンズアミド誘導体にＰＫＣ活性化作用が存在することを見出し本発明を完成した。
【０００５】すなわち、本発明は、（１）一般式（Ｉ）
【０００６】
【化３】

(I)

〔式中、Ｒ^{1}はヒドロキシル基で置換されていてもよいアルキル基またはアルケニル基を示し、Ｒ^{2}はアルキル基もしくはアルケニル基で置換されたカルボニル基または式（ＩＩ）
【０００７】
【化４】

$$-SO_2R^4 \quad \text{(II)}$$

（式中Ｒ^{4}は置換されていてもよいアルキル基、あるいはアルケニル基、あるいはニトロ基またはアミノ基で置換されていてもよい芳香族炭化水素基、あるいは置換基を有するチアゾリル基を示す。〕を示し、Ｒ^{3}はヒドロキシメチル基、あるいはヒドロキシアミノ基で置換されていてもよいまたはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表わされる化合物またはその製薬学的に許容し得る塩、（２）上記（１）に記載の化合物またはその製薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有してなる医薬、（３）上記（１）に記載の化合物またはその製薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有してなるＰＫＣ活性化剤、および（４）眼圧降下剤である

上記（２）に記載の医薬に関する。

【０００８】

【発明の実施の形態】上記一般式（Ｉ）において、R^1で示されるヒドロキシル基で置換されていてもよいアルキル基は、通常炭素数１～２０、好ましくは炭素数３～１８の直鎖状または分枝状アルキル基を示し、具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基およびイコシル基などが挙げられる。好ましくは、イソプロピル基、ｎ－ブチル基およびオクタデシル基である。

【０００９】アルキル基に置換されるヒドロキシル基は上記アルキル基のいずれの炭素に結合してもよいが、２個のヒドロキシル基がアルキル基の隣り合う炭素に結合するのが好ましく、例えば２，３－ジヒドロキシブチル基、２，３－ジヒドロキシペンチル基、３，４－ジヒドロキシペンチル基、２，３－ジヒドロキシヘキセニル基、３，４－ジヒドロキシヘキセニル基、４，５－ジヒドロキシヘキセニル基、２，３－ジヒドロキシヘプチル基、３，４－ジヒドロキシヘプチル基、４，５－ジヒドロキシヘプチル基、５，６－ジヒドロキシヘプチル基、２，３－ジヒドロキシオクチル基、３，４－ジヒドロキシオクチル基、４，５－ジヒドロキシオクチル基、５，６－ジヒドロキシオクチル基、６，７－ジヒドロキシオクチル基、２，３－ジヒドロキシノニル基、３，４－ジヒドロキシノニル基、４，５－ジヒドロキシノニル基、５，６－ジヒドロキシノニル基、６，７－ジヒドロキシノニル基、７，８－ジヒドロキシノニル基、２，３－ジヒドロキシデシル基、３，４－ジヒドロキシデシル基、４，５－ジヒドロキシデシル基、５，６－ジヒドロキシデシル基、６，７－ジヒドロキシデシル基、７，８－ジヒドロキシデシル基、８，９－ジヒドロキシデシル基、２，３－ジヒドロキシウンデシル基、３，４－ジヒドロキシウンデシル基、４，５－ジヒドロキシウンデシル基、５，６－ジヒドロキシウンデシル基、６，７－ジヒドロキシウンデシル基、７，８－ジヒドロキシウンデシル基、８，９－ジヒドロキシウンデシル基、９，１０－ジヒドロキシウンデシル基、２，３－ジヒドロキシドデシル基、３，４－ジヒドロキシドデシル基、４，５－ジヒドロキシドデシル基、５，６－ジヒドロキシドデシル基、６，７－ジヒドロキシドデシル基、７，８－ジヒドロキシドデシル基、８，９－ジヒドロキシドデシル基、９，１０－ジヒドロキシドデシル基、１０，１１－ジヒドロキシドデシル基、２，３－ジヒドロキシトリデシル基、３，４－ジヒドロキシトリデシル基、４，５－ジヒドロキシトリデシル基、５，６－ジヒドロキシトリデシル基、６，７－ジヒドロキシトリデシル基、７，８－ジヒドロキシトリデシル基、８，９－ジヒドロキシトリデシル基、９，１０－ジヒドロキシトリデシル基、１０，１１－ジヒドロキシトリデシル基、１１，１２－ジヒドロキシトリデシル基、２，３－ジヒドロキシテトラデシル基、３，４－ジヒドロキシテトラデシル基、４，５－ジヒドロキシテトラデシル基、５，６－ジヒドロキシテトラデシル基、６，７－ジヒドロキシテトラデシル基、７，８－ジヒドロキシテトラデシル基、８，９－ジヒドロキシテトラデシル基、９，１０－ジヒドロキシテトラデシル基、１０，１１－ジヒドロキシテトラデシル基、１１，１２－ジヒドロキシテトラデシル基、１２，１３－ジヒドロキシテトラデシル基、２，３－ジヒドロキシペンタデシル基、３，４－ジヒドロキシペンタデシル基、４，５－ジヒドロキシペンタデシル基、５，６－ジヒドロキシペンタデシル基、６，７－ジヒドロキシペンタデシル基、７，８－ジヒドロキシペンタデシル基、８，９－ジヒドロキシペンタデシル基、９，１０－ジヒドロキシペンタデシル基、１０，１１－ジヒドロキシペンタデシル基、１１，１２－ジヒドロキシペンタデシル基、１２，１３－ジヒドロキシペンタデシル基、１３，１４－ジヒドロキシペンタデシル基、２，３－ジヒドロキシヘキサデシル基、３，４－ジヒドロキシヘキサデシル基、４，５－ジヒドロキシヘキサデシル基、５，６－ジヒドロキシヘキサデシル基、６，７－ジヒドロキシヘキサデシル基、７，８－ジヒドロキシヘキサデシル基、８，９－ジヒドロキシヘキサデシル基、９，１０－ジヒドロキシヘキサデシル基、１０，１１－ジヒドロキシヘキサデシル基、１１，１２－ジヒドロキシヘキサデシル基、１２，１３－ジヒドロキシヘキサデシル基、１３，１４－ジヒドロキシヘキサデシル基、１４，１５－ジヒドロキシヘキサデシル基、２，３－ジヒドロキシヘプタデシル基、３，４－ジヒドロキシヘプタデシル基、４，５－ジヒドロキシヘプタデシル基、５，６－ジヒドロキシヘプタデシル基、６，７－ジヒドロキシヘプタデシル基、７，８－ジヒドロキシヘプタデシル基、８，９－ジヒドロキシヘプタデシル基、９，１０－ジヒドロキシヘプタデシル基、１０，１１－ジヒドロキシヘプタデシル基、１１，１２－ジヒドロキシヘプタデシル基、１２，１３－ジヒドロキシヘプタデシル基、１３，１４－ジヒドロキシヘプタデシル基、１４，１５－ジヒドロキシヘプタデシル基、１５，１６－ジヒドロキシヘプタデシル基、２，３－ジヒドロキシオクタデシル基、３，４－ジヒドロキシオクタデシル基、４，５－ジヒドロキシオクタデシル基、５，６－ジヒドロキシオクタデシル基、６，７－ジヒドロキシオクタデシル基、７，８－ジヒドロキシオクタデシル基、８，９－ジヒドロキシオクタデシル基、９，１０－ジヒドロキシオクタデシル基、１０，１１－ジヒドロキシオクタデシル基、１１，１２－ジヒドロキシオクタデシル基、１２，１３－ジヒドロキ

シオクタデシル基、13，14－ジヒドロキシオクタデシル基、14，15－ジヒドロキシオクタデシル基、15，16－ジヒドロキシオクタデシル基および16，17－ジヒドロキシオクタデシル基などが例示される。とりわけ9，10－ジヒドロキシオクタデシル基が好ましい。

【0010】R^1 で示されるアルケニル基としては、炭素数16～20の直鎖アルケニル基が好ましく、例えば1－ヘキサデセニル基、2－ヘキサデセニル基、3－ヘキサデセニル基、4－ヘキサデセニル基、5－ヘキサデセニル基、6－ヘキサデセニル基、7－ヘキサデセニル基、8－ヘキサデセニル基、9－ヘキサデセニル基、10－ヘキサデセニル基、11－ヘキサデセニル基、12－ヘキサデセニル基、13－ヘキサデセニル基、14－ヘキサデセニル基、15－ヘキサデセニル基、1－ヘプタデセニル基、2－ヘプタデセニル基、3－ヘプタデセニル基、4－ヘプタデセニル基、5－ヘプタデセニル基、6－ヘプタデセニル基、7－ヘプタデセニル基、8－ヘプタデセニル基、9－ヘプタデセニル基、10－ヘプタデセニル基、11－ヘプタデセニル基、12－ヘプタデセニル基、13－ヘプタデセニル基、14－ヘプタデセニル基、15－ヘプタデセニル基、16－ヘプタデセニル基、1－オクタデセニル基、2－オクタデセニル基、3－オクタデセニル基、4－オクタデセニル基、5－オクタデセニル基、6－オクタデセニル基、7－オクタデセニル基、8－オクタデセニル基、9－オクタデセニル基、10－オクタデセニル基、11－オクタデセニル基、12－オクタデセニル基、13－オクタデセニル基、14－オクタデセニル基、15－オクタデセニル基、16－オクタデセニル基、17－オクタデセニル基、1－ノナデセニル基、2－ノナデセニル基、3－ノナデセニル基、4－ノナデセニル基、5－ノナデセニル基、6－ノナデセニル基、7－ノナデセニル基、8－ノナデセニル基、9－ノナデセニル基、10－ノナデセニル基、11－ノナデセニル基、12－ノナデセニル基、13－ノナデセニル基、14－ノナデセニル基、15－ノナデセニル基、16－ノナデセニル基、17－ノナデセニル基、18－ノナデセニル基、1－イコセニル基、2－イコセニル基、3－イコセニル基、4－イコセニル基、5－イコセニル基、6－イコセニル基、7－イコセニル基、8－イコセニル基、9－イコセニル基、10－イコセニル基、11－イコセニル基、12－イコセニル基、13－イコセニル基、14－イコセニル基、15－イコセニル基、16－イコセニル基、17－イコセニル基、18－イコセニル基および19－イコセニル基が挙げられる。とりわけ9－オクタデセニル基が好ましい。

【0011】R^2 で示されるアルキル基で置換されたカルボニル基（アルキルカルボニル基ということもある）のアルキル基は、炭素数1～4の直鎖状または分岐状の低級アルキル基が好ましく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n－ブチル基、sec－ブチル基、tert－ブチル基が挙げられる。とりわけメチル基が好ましい。

【0012】R^2 で示されるアルケニル基で置換されたカルボニル基（アルケニルカルボニル基ということもある）のアルケニル基としては、炭素数16～18の直鎖アルケニル基が好ましく、例えば1－ヘキサデセニル基、2－ヘキサデセニル基、3－ヘキサデセニル基、4－ヘキサデセニル基、5－ヘキサデセニル基、6－ヘキサデセニル基、7－ヘキサデセニル基、8－ヘキサデセニル基、9－ヘキサデセニル基、10－ヘキサデセニル基、11－ヘキサデセニル基、12－ヘキサデセニル基、13－ヘキサデセニル基、14－ヘキサデセニル基、15－ヘキサデセニル基、1－ヘプタデセニル基、2－ヘプタデセニル基、3－ヘプタデセニル基、4－ヘプタデセニル基、5－ヘプタデセニル基、6－ヘプタデセニル基、7－ヘプタデセニル基、8－ヘプタデセニル基、9－ヘプタデセニル基、10－ヘプタデセニル基、11－ヘプタデセニル基、12－ヘプタデセニル基、13－ヘプタデセニル基、14－ヘプタデセニル基、15－ヘプタデセニル基、16－ヘプタデセニル基、1－オクタデセニル基、2－オクタデセニル基、3－オクタデセニル基、4－オクタデセニル基、5－オクタデセニル基、6－オクタデセニル基、7－オクタデセニル基、8－オクタデセニル基、9－オクタデセニル基、10－オクタデセニル基、11－オクタデセニル基、12－オクタデセニル基、13－オクタデセニル基、14－オクタデセニル基、15－オクタデセニル基、16－オクタデセニル基および17－オクタデセニル基などが挙げられ、とりわけ9－オクタデセニル基が好ましい。

【0013】R^2 で示される式（II）のR^4 で示されるアルキル基は、炭素数1～4の直鎖状または分岐状の低級アルキル基が好ましく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n－ブチル基、sec－ブチル基およびtert－ブチル基などが挙げられる。

【0014】該アルキル基には、フェニル基またはハロゲン基が置換していてもよい。フェニル基にはニトロ基またはアミノ基が置換していてもよく、フェニル基の置換したアルキル基としては、例えばベンジル基、2－ニトロベンジル基、3－ニトロベンジル基、4－ニトロベンジル基、2－アミノベンジル基、3－アミノベンジル基および4－アミノベンジル基などが挙げられる。とりわけベンジル基、2－ニトロベンジル基および2－アミノベンジル基が好ましい。ハロゲン基には塩素、臭素、フッ素などが挙げられる。ハロゲン基はアルキル基のいずれの炭素に結合してもよく、例えばクロロメチル基、ジクロロメチル基、1－クロロエチル基、2－クロロエチル基、1，2－ジクロロエチル基、1－クロロプロピル基、2－クロロプロピル基、3－クロロプロピル基、

ブロモメチル基、1－ブロモエチル基、2－ブロモエチル基、1，2－ジブロモエチル基、1－ブロモプロピル基、2－ブロモプロピル基および3－ブロモプロピル基などが挙げれらる。とりわけ1－クロロプロピル基および1，2－ジブロモエチル基が好ましい。

【0015】R^4 で示されるアルケニル基としては、炭素数2～4の直鎖状または分岐状の低級アルケニル基が挙げられ、ビニル基、1－プロペニル基、2－プロペニル基、1－ブテニル基、2－ブテニル基、3－ブテニル基、2－メチル－1－プロペニル基および2－メチル－2－プロペニル基が好ましく、とりわけビニル基が好ましい。

【0016】R^4 で示される芳香族炭化水素としては、フェニル基、ナフチル基が挙げられる。これら芳香族炭化水素に置換されていてもよいニトロ基またはアミノ基は、芳香族炭化水素の何れの炭素に結合してもよく、またアミノ基はメチル基で置換されていてもよい。例えば2－ニトロフェニル基、3－ニトロフェニル基、4－ニトロフェニル基、2－アミノフェニル基、3－アミノフェニル基、4－アミノフェニル基、2－ニトロナフチル基、3－ニトロナフチル基、4－ニトロナフチル基、5－ニトロナフチル基、6－ニトロナフチル基、7－ニトロナフチル基、8－ニトロナフチル基、2－アミノナフチル基、3－アミノナフチル基、4－アミノナフチル基、5－アミノナフチル基、6－アミノナフチル基、7－アミノナフチル基、8－アミノナフチル基、2－N，N－ジメチルアミノフェニル基、3－N，N－ジメチルアミノフェニル基、4－N，N－ジメチルアミノフェニル基、2－N，N－ジメチルアミノナフチル基、3－N，N－ジメチルアミノナフチル基、4－N，N－ジメチルアミノナフチル基、5－N，N－ジメチルアミノナフチル基、6－N，N－ジメチルアミノナフチル基、7－N，N－ジメチルアミノナフチル基および8－N，N－ジメチルアミノナフチル基などが挙げられる。とりわけ2－ニトロフェニル基、3－ニトロフェニル基、4－ニトロフェニル基、2－アミノフェニル基、3－アミノフェニル基、4－アミノフェニル基および5－N，N－ジメチルアミノナフチル基が好ましい。

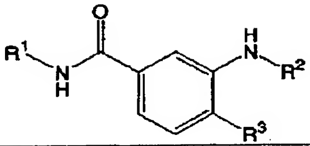
【0017】R^4 で示されるチアゾリル基の置換基はチアゾリル基の2位または／および4位に結合し、2位に結合する置換基としては、炭素数1～4の低級アシル基（例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基など）で置換されたアミノ基であり、4位に結合する置換基としては炭素数1～4の直鎖状または分岐状の低級アルキル基（例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n－ブチル基、sec－ブチル基、tert－ブチル基など）が好ましい。置換基を有するチアゾリル基としては、例えば2－アセトアミド－4－メチル－5－チアゾリル基などが好適に使用できる。

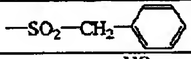
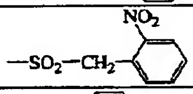
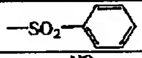
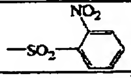
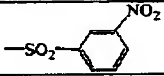
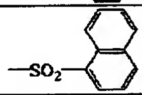
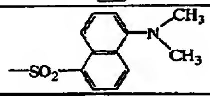
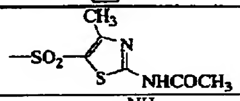
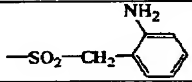
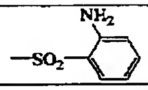
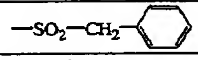
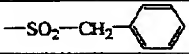
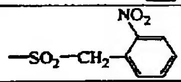
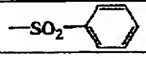
【0018】R^3 は末端にヒドロキシル基を有する基、例えばヒドロキシメチル基およびカルボキシル基が好適に使用できる。該カルボキシル基はヒドロキシアミノ基で置換されていてもよく、また炭素数1～3の低級アルキル基（例えばメチル基、エチル基、プロピル基およびイソプロピル基など、特に好ましくはメチル基）でエステル化されていてもよい。

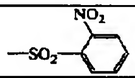
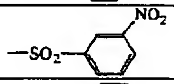
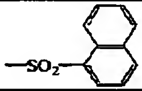
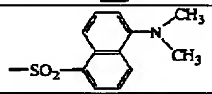
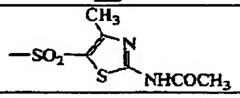
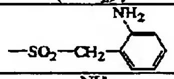
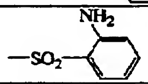
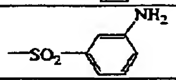
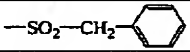
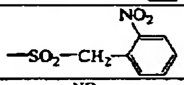
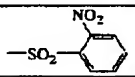
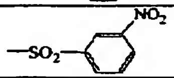
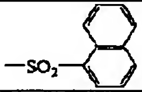
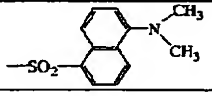
【0019】R^1 、R^2 およびR^3 は、上記したものを適宜組み合わせることができる。R^2 が上記したアルキルカルボニル基の場合、R^1 は上記したヒドロキシル基で置換されたアルキル基または上記したアルケニル基の組み合わせが好ましく、R^2 が上記したアルケニルカルボニル基の場合、R^1 は上記したアルキル基の組み合わせが好ましい。なかんずくR^2 のカルボニル基に置換するアルキル基またはアルケニ基が短鎖（炭素数1～3、以下同じ）と、R^1 で示される上記した置換されていてもよいアルキル基および上記したアルケニル基が長鎖（炭素数16～18、以下同じ）の組み合わせ、あるいはR^2 のカルボニル基に置換する上記したアルキル基または上記したアルケニ基が長鎖と、R^1 で示される上記した置換基を有していてもよいアルキル基またはアルケニル基が短鎖の組み合わせが好ましい。R^2 が上記した式（II）である場合、R^1 は上記したいずれの基も好ましく組み合わせることができるが、なかんずくR^1 が上記した長鎖のヒドロキシル基で置換されていてもよいアルキル基または上記した長鎖のアルケニル基の組み合わせが好ましい。R^3 は上記したR1とR2の組み合わせにいずれも好適に組み合わせることができる。

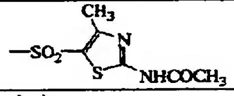
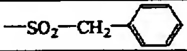
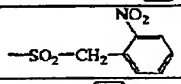
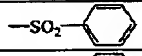
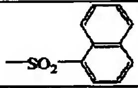
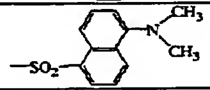
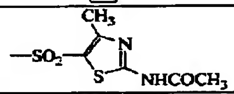
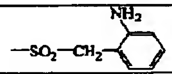
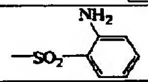
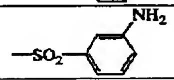
【0020】本発明の化合物としては、例えば以下の表の化合物が挙げられる。

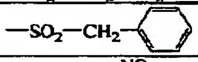
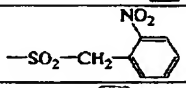
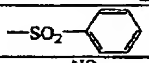
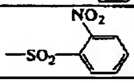
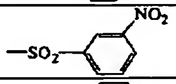
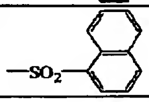
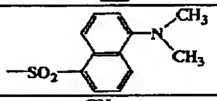
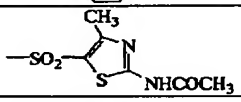
【表1】



化合物 No.	R^1	R^2	R^3
1	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	$-SO_2CH_3$	$-CH_2OH$
2	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	$-COCH_3$	$-CH_2OH$
3	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	$-SO_2-CH_2CH_2CH_2Cl$	$-CH_2OH$
4	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-CH_2OH$
5	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-CH_2OH$
6	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-CH_2OH$
7	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-CH_2OH$
8	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-CH_2OH$
9	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-CH_2OH$
10	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-CH_2OH$
11	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-CH_2OH$
12	ｵｸﾀﾃﾞｶﾆﾙ		$-CH_2OH$
13	ｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		$-CH_2OH$
14	ｵｸﾀﾃﾞｶﾆﾙ		$-CH_2OH$
15	ｵｸﾀﾃﾞｶﾆﾙ	$-SO_2CH_3$	$-CH_2OH$
16	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ	$-SO_2CH_3$	$-CH_2OH$
17	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ	$-SO_2-CH_2CH_2CH_2Cl$	$-CH_2OH$
18	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		$-CH_2OH$
19	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		$-CH_2OH$
20	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		$-CH_2OH$

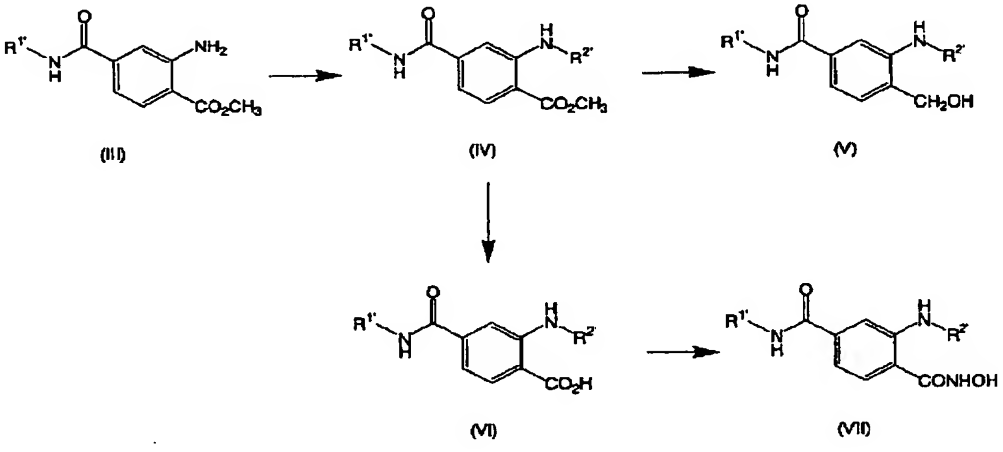
化合物 No.	R^1	R^2	R^3
21	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		$-CH_2OH$
22	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		$-CH_2OH$
23	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		$-CH_2OH$
24	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		$-CH_2OH$
25	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		$-CH_2OH$
26	ｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	$-CO(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-CH_2OH$
27	n-ﾌﾞﾁﾙ	$-CO(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-CH_2OH$
28	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		$-CH_2OH$
29	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		$-CH_2OH$
30	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		$-CH_2OH$
31	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	$-SO_2CH_3$	-COOH
32	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	$-COCH_3$	-COOH
33	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	$-SO_2CH=CH_2$	-COOH
34	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		-COOH
35	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		-COOH
36	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		-COOH
37	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		-COOH
38	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		-COOH
39	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		-COOH
40	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		-COOH

化合物 No.	R¹	R²	R³
41	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		-COOH
42	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	水素	-COOH
43	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ	$-SO_2-CH_2CH_3$	-COOH
44	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ	$-SO_2CH_3$	-COOH
45	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ	$-COCH_3$	-COOH
46	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ	$-SO_2-CH=CH_2$	-COOH
47	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ	$-SO_2-CH(CH_3)_2$	-COOH
48	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ	$-SO_2-CH_2CH_2CH_2Cl$	-COOH
49	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		-COOH
50	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		-COOH
51	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		-COOH
52	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		-COOH
53	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		-COOH
54	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		-COOH
55	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		-COOH
56	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		-COOH
57	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		-COOH
58	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		-COOH
59	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ		-COOH
60	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ	$-SO_2-CHBrCH_2Br$	-COOH
61	9,10-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼｵｸﾀﾃﾞｼﾙ	$-SO_2-CH_2CH_3$	-CONHOH

化合物 No.	R^1	R^2	R^3
62	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	$-SO_2CH_3$	$-COOCH_3$
63	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	$-COCH_3$	$-COOCH_3$
64	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	$-SO_2-CH_2CH_3$	$-COOCH_3$
65	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	$-SO_2-CH=CH_2$	$-COOCH_3$
66	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	$-SO_2-CH(CH_3)_2$	$-COOCH_3$
67	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ	$-SO_2-CH_2CH_2Cl$	$-COOCH_3$
68	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-COOCH_3$
69	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-COOCH_3$
70	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-COOCH_3$
71	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-COOCH_3$
72	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-COOCH_3$
73	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-COOCH_3$
74	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-COOCH_3$
75	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-COOCH_3$
76	ｼｽ-9-ｵｸﾀﾃﾞｾﾆﾙ		$-COOCH_3$
77	ｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	$-CO(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-COOCH_3$
78	n-ﾌﾞﾁﾙ	$-CO(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-COOCH_3$

【0021】本発明の一般式（Ｉ）で示される化合物は、例えば次の合成経路により、またはこれに準じて適宜合成することができる。

【0022】
【化5】



【0023】［式中、Ｒ１’ はアルキル基またはアルケニル基を示し、Ｒ２’ はアルキル基もしくはアルケニル基で置換されたカルボニル基または式（ＩＩ’）
【化6】

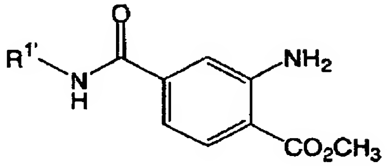
$$-SO_2R^{4'} \quad (II')$$

（式中Ｒ４’ は置換されていてもよいアルキル基、あるいはアルケニル基、あるいはニトロ基で置換されていて

もよい芳香族炭化水素基、あるいは置換基を有するチアゾリル基を示す。〕式（III）

【0024】

【化7】

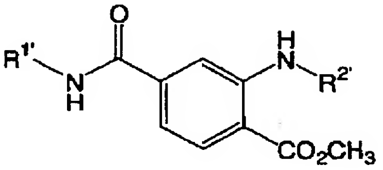


(III)

【0025】〔式（III）中、R1' は前記と同義である。〕で表される化合物は1－メチル－2－テレフタル酸エステルとアルキルアミンまたはアルケニルアミンを有機溶媒中、縮合剤で縮合させることにより合成できる。本反応に用いることができる縮合剤としては、例えば1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、N,N'－ジシクロヘキシルカルボジイミド、N－シクロヘキシル－N'－モルホリノエチルカルボジイミド、N－シクロヘキシル－N'－（4－ジエチルアミノシクロヘキシル）カルボジイミド、N,N'－ジエチルカルボジイミド、N,N'－ジイソプロピルカルボジイミド、N－エチル－N'－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、N,N'－カルボニルビス（2－メチルイミダゾール）、ペンタメチレンケテン－N－シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン－N－シクロヘキシルイミンなどのような常用の縮合剤が挙げられる。縮合はアルカリ金属炭酸水素塩などの無機塩基、あるいはトリ（低級）アルキルアミン、ピリジン、N－（低級）アルキルモルホリンおよび1－ヒドロキシベンジルトリアゾールなどの有機塩基の存在下に行ってもよい。1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩と1－ヒドロキシベンジルトリアゾールの組み合わせが好適である。有機溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、N，N－ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフランなどの慣用の溶媒あるいはそれら混合溶媒が挙げられる。好ましくは、塩化メチレンとN，N－ジメチルホルムアミドの混合溶媒である。反応温度は、通常冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは、0℃～30℃の範囲である。次に、式（III）で表される化合物を、有機塩基存在下で、アシルハライドまたはスルホニルハライドと反応させ、再結晶またはカラムクロマトグラフィーで精製することにより、式（IV）

【0026】

【化8】



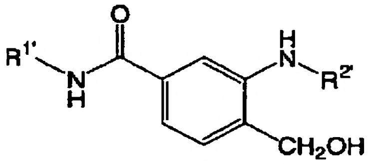
(IV)

【0027】〔式（IV）中、R1' とR2' は前記と同義である。〕で表される化合物を得ることができる。本反応に使用されるアシルハライドのアシル基はR2' で示されるアルキル基もしくはアルケニル基で置換されたカルボニル基と同義であり、スルホニルハライドのスルホニル基はR2' で示される式（II'）と同義である。これらアシル基およびスルホニル基とハロゲン原子が結合したハライド（例えばフッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物など）はいずれも使用できるが、塩化物および臭化物が好ましい。有機塩基はトリエチルアミン、トリ（低級）アルキルアミン（ジイソプロピルエチルアミンなど）、ピリジン、ルチジン、ピコリンおよび4－ジメチルアミノピリジンなどを使用できる。有機塩基はアシルハライドまたはスルホニルハライドに対し二倍当量のトリエチルアミンまたはピリジンが好適である。反応は、通常例えば無水ジクロロメタン、クロロホルム、N，N－ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランなどの反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒またはそれら混合溶媒中で行うことができるが、無水テトラヒドロフランあるいはジクロロメタン中が好適である。反応温度は、通常冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは0℃～30℃の範囲である。

【0028】次に、式（IV）で表される化合物のアルコキシカルボニル基を還元剤で還元し、再結晶またはカラムクロマトグラフィーで精製することにより、式（V）

【0029】

【化9】



(V)

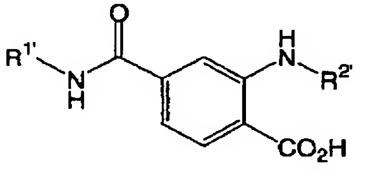
【0030】〔式（V）中、R1' とR2' は前記と同義である。〕で表される化合物が得られる。この時の還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウム、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウムおよび水素化トリス（メトキシ）ほう素ナトリウムなどが使用できるが、水素化ほう素リチウムが好ましい。反応はメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ジ

メトキシベンゼン、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、ジエチルエーテル、ジオキサンまたはテトラヒドロフランなど反応に悪影響をおよぼさない慣用の溶媒中で行うことができるが、テトラヒドロフラン中が好ましい。反応温度は、通常冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは０℃〜３０℃の範囲である。

【００３１】式（ＩＶ）で表される化合物のアルコキシカルボニル基をアルカリまたは酸で加水分解することにより、式（ＶＩ）

【００３２】

【化１０】



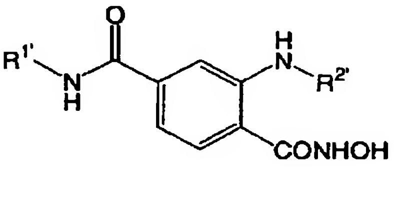
(VI)

【００３３】〔式（ＶＩ）中、$R^{1'}$ と $R^{2'}$ は前記と同義である。〕で表される化合物が得られる。アルカリ加水分解は、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム水溶液などのアルカリ水溶液を用いるが、式（ＩＶ）で表される化合物の溶解度を増加させるためにアルカリ水溶液にメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ジオキサンおよびテトラヒドロフランなどを添加した溶液も好適に利用できる。アルカリ加水分解物は次いで塩酸および硫酸などの無機酸で処理し遊離カルボン酸とする。反応温度は、通常、冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは２０℃〜５０℃の範囲である。酸加水分解の条件としては、一般に塩酸および硫酸などの無機酸を使用するが、三塩化ホウ素のようなルイス酸も使用できる。反応は酢酸、ギ酸溶液中で行うのが好ましい。反応温度は、通常室温から加温下の範囲であり、好ましくは３０℃〜１００℃の範囲である。

【００３４】式（ＶＩ）で表される化合物またはその反応性誘導体を、有機塩基存在下で、ヒドロキシアミンと反応させ、再結晶で精製することにより、式（ＶＩＩ）

【００３５】

【化１１】



(VII)

【００３６】〔式（ＶＩＩ）中、$R^{1'}$ と $R^{2'}$ は前記と同義である。〕で表される化合物を得ることができる。式（ＶＩ）で表される化合物の反応性誘導体としては、カルボキシル基の酸ハロゲン化物、例えば、酸塩化物が挙げられる。酸塩化物は相当するカルボン酸に塩化剤（例えば塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リンおよび塩化オキザリルなど）を作用させ得ることができる。本反応における有機塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミン、ピリジン、ルチジン、ピコリンおよび４−ジメチルアミノピリジンなどを使用できるが、トリエチルアミンが好適である。反応は、アセトン、テトラヒドロフラン、水およびジオキサンなどあるいはそれらの混合溶媒中のいずれでも行うことができるが、テトラヒドロフランと水の混合溶媒中が好適である。反応温度は、通常冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは０℃〜３０℃の範囲である。

【００３７】一般式（Ｉ）で示される R^1 がヒドロキシル基で置換されたアルキル基は、まず式（Ｖ）乃至式（ＶＩＩ）で示される $R^{1'}$ がアルケニル基の化合物を合成し、ついでアルケニル基のオレフィン結合を酸化剤で酸化することにより得ることができる。酸化剤としては、酢酸銀−ヨウ素および有機過酸（例えば過酢酸、過ギ酸および過トリフルオロ酢酸など）を使用できる。有機過酸は、通常３０％過酸化水素水を有機酸（例えば酢酸、ギ酸およびトリフルオロ酢酸など）に加えて調製される。好ましくは、３０％過酸化水素水をギ酸に加えて調製した有機過酸である。反応温度は、通常冷却下から加温下の範囲であり、好ましくは２５℃〜４５℃の範囲である。

【００３８】一般式（Ｉ）で示される R^2 中、式（ＩＩ）で示される R^4 がアミノ基で置換された芳香族炭化水素は、まず式（Ｖ）乃至式（ＶＩＩ）で示される $R^{4'}$ がニトロ基で置換された化合物を合成し、次いで該ニトロ基を還元することにより得ることができる。還元は、接触還元あるいは亜鉛−酢酸、鉄−酢酸および塩化第二すずによる還元など公知の方法を利用できるが、接触還元または塩化第二すずが好ましい。接触還元の触媒はパラジウム−炭素、ラネーニッケルおよび酸化白金などが挙げられるが、好ましくはパラジウム−炭素である。水素圧は１気圧乃至５０気圧であるが、好ましくは１気圧乃至５気圧である。溶媒としては、アルコール類（メタノール、エタノールなど）、エーテル類（テトラヒドロフランなど）、有機酸類（酢酸など）およびこれらの混合溶媒を使用できる。反応温度は通常室温から加温下の範囲である。塩化第二すずを用いる還元は通常、エタノール溶媒中で、反応温度は室温から還流温度の範囲が好ましい。

【００３９】このようにして得られる一般式（Ｉ）で示される化合物の製薬学的に許容し得る塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、および酢酸塩、クエン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩が挙げられるがこれらに限

定されない。

【0040】さらに、本発明は、一般式（Ｉ）で示される化合物および製薬学的に許容される塩の各種の溶媒和や結晶多形、さらにそれらのプロドラッグも包含する。例えば一般式（Ｉ）で示される化合物のR^3がエステル化されたカルボキシル基を有する本発明の化合物は、生体のエステラーゼによりエステル部位が加水分解され遊離のカルボキシとなりＰＫＣ活性が発揮、あるいはより強いＰＫＣ活性を発揮するので本発明のプロドラッグとしてとらえることもできる。

【0041】本発明の一般式（Ｉ）で示される化合物および製薬学的に許容される塩は、ＰＫＣ活性化作用を有するので、温血動物（例えばヒト、ウサギ、モルモット、ラット、イヌ、ネコなど）のＰＫＣが関与する疾患、例えば高眼圧症、緑内障、中枢神経障害、老人性痴呆症、アルツハイマー症、腫瘍などの予防・治療剤として、また好中球からのスーパーオキサイドによる免疫賦活剤などとして経口的にあるいは非経口的に適宜に使用できる。

【0042】本発明の一般式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容し得る塩の製剤の形態としては、例えば錠剤、顆粒、散剤、カプセル剤、軟膏剤などの固形製剤および注射剤、点眼剤などの液剤が挙げられる。いずれの製剤も、公知の方法により適宜調製することができる。これら製剤には、通常用いられる賦形剤（澱粉、ブドウ糖、果糖、白糖、リン酸カルシウムなど）、結合剤（澱粉、アラビアゴム、ゼラチン溶液、アルギン酸ナトリウム、カルメロース液など）、崩壊剤（澱粉、炭酸カルシウム、結晶セルロースなど）、滑沢剤（ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）、吸収促進剤（チオグリコール酸、カプリン酸、カプリル酸など）、緩衝剤（ホウ酸、ホウ砂、酢酸ナトリウム、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液など）、界面活性剤（ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート８０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油など）、溶解補助剤（ラウリル硫酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、エチレンジアミン、ヨウ化カリウムなど）、保存剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン類、クロロブタノールなど）、乳化剤（アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなど）など張化剤（塩化ナトリウム、グリセリン、マンニトールなど）、安定化剤（エデト酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムなど）、ｐＨ調整剤（塩酸、クエン酸、水酸化ナトリウムなど）などを適宜使用してもよい。

【0043】本発明の一般式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容し得る塩をアルツハイマー系疾患の予防・治療剤として使用する場合、その用量は、対象とする疾患の種類、使用する化合物の種類、患者の年齢、体重、症状およびその剤形などによっても異なるが、例えば内服剤の場合は、成人では１日数回、１回量約１～１００ｍｇ程度投与するのがよい。また、注射剤の場合は、成人では１日１回、約０．１～３０ｍｇ程度投与するのがよい。さらに、緑内障の疾患に眼局所投与形態として用いる場合、本発明の一般式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容し得る塩を約０．０１ｗ／ｖ％～１．０ｗ／ｖ％、好ましくは約０．０５ｗ／ｖ％～０．５ｗ／ｖ％含有する点眼剤を、１回１～数滴、１日１～６回程度点眼するのがよい。

【0044】本発明の一般式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容し得る塩は、目的と必要に応じて、本発明化合物の１種または２種以上を適宜組合わせて使用することもできる。

【0045】本発明の一般式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容し得る塩は、本発明の目的に反しない限り、その他の薬効成分を適宜組み合わせて使用することもできる。

【0046】

【実施例】本発明を、以下の製造例、実施例および試験例により、さらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。なお、製造例および実施例に述べる化合物の物性値において、核磁気共鳴スペクトルは Varian Gemini 2000を用いてプロトン（^{1}H-NMR)は 300 MHz、カーボン（^{13}C-NMR）は 75 MHzで測定し、元素分析は Perkin Elmer CHNS/02400、マススペクトルはJEOL JMS－AX505W、融点はヤナコ微量融点測定装置 MP 500Vを用いて測定したものである。

【0047】製造例１

２－アミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル

１－メチル－２－アミノテレフタル酸エステル（１．０ｇ，５．１２４ｍｍｏｌ）とシス－９－オクタデセニルアミン（３．２８９ｇ，１２．２９７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）溶液に、氷冷下、ジクロロメタン（１０ｍＬ）にＮ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（１．１７９ｇ，６．１４８ｍｍｏｌ）と１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．８３１ｇ，６．１４８ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を滴下し、そのまま、３０分間撹拌し、さらに２４時間室温で撹拌した。この反応液に水（２０ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出し、有機相を１Ｎ塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無機塩をろ去後、減圧下溶媒を留去し、残渣をヘキサン（１０ｍＬ）で再結晶化することにより、無色固体の２－アミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル（２．０４ｇ，９０％）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.80-0.82 (3H, m), 1.20-1.21 (22H, m), 1.46-1.52(2H, m), 1.90-1.96 (4H, m), 3.14-3.20 (2H, m), 3.77 (3H, s), 5.24-5.33 (2H, m),

6.75 (2H, br s), 6.90 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.20 (1H, d, J= 1.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.45 (1H, t, J = 5.4 Hz).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.9, 22.1, 26.5, 26.6 (2C), 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0 (2C), 29.1, 31.3, 31.9, 33.5, 51.5, 110.2, 112.8, 115.8, 129.6, 130.0, 130.6, 139.9, 151.0, 165.8, 167.4.

【0048】製造例2

2－アミノ－4－オクタデカニルカルバモイル安息香酸メチルエステル

製造例1のシス－9－オクタデセニルアミンの替わりにオクタデカニルアミンを用い、製造例1と同様に操作することにより、無色固体の2－アミノ－4－オクタデカニルカルバモイル安息香酸メチルエステルを得た。収率96%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.81-0.85 (3H, m), 1.20-1.21 (30H, m), 1.44-1.56(2H, m), 3.14-3.21 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.75 (2H, m), 6.89 (1H, dd, J= 8.4, 1.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.43(1H, m).

【0049】製造例3

2－アミノ－4－イソプロピルカルバモイル安息香酸メチルエステル

製造例1のシス－9－オクタデセニルアミンの替わりにイソプロピルアミンを用い、製造例1と同様に操作することにより、無色固体の2－アミノ－4－イソプロピルカルバモイル安息香酸メチルエステルを得た。収率88%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 1.12 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.78 (3H, s), 4.04 (1H,m), 6.74 (2H, br s), 6.89 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 7.8 Hz).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 22.2 (2C), 40.9, 51.5, 110.1, 113.0, 115.9, 130.5, 140.1, 151.0, 165.2, 167.4.

【0050】製造例4

2－アミノ－4－ブチルカルバモイル安息香酸メチルエステル

製造例1のシス－9－オクタデセニルアミンの替わりにブチルアミンを用い、製造例1と同様に操作することにより、無色固体の2－アミノ－4－ブチルカルバモイル安息香酸メチルエステルを得た。収率86%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25-1.32 (2H, m), 1.44-1.49 (2H, m), 3.16-3.23 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.75 (2H, br s), 6.88 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.38 (1H, m).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.7, 19.6, 31.1, 51.5, 110.2, 112.9, 115.8, 130.6, 140.0, 151.0, 165.9, 167.4.

【0051】実施例1

2－メチルスルフォニルアミノ－4－（シス－9－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル

製造例1で合成した2－アミノ－4－（シス－9－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル（3．0g，6．747mmol）、トリエチルアミン（6．827g，67．471mmol）の無水テトラヘドロフラン（20mL）溶液に、氷冷下、メチルスルフォニルクロライド（1．546g，13．494mmol）を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液に水（10mL）を加えた後、酢酸エチル（100mL）で抽出し、有機相を1N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無機塩をろ去後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒，v／v＝1：3）で精製することにより、無色固体の2－メチルスルフォニルアミノ－4－（シス－9－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル（0．998g，28%；化合物62）を得た。融点：149．0－150．9℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.25 (22H, m), 1.49 (2H, m), 1.94 (4H, m), 3.17 (3H, s), 3.19-3.24 (2H, m), 3.88 (3H, s), 5.28-5.31 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.65 (1H, m), 10.06 (1H, s).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.9, 22.1, 26.4, 26.5, 26.6, 28.4, 28.6, 28.7,28.8, 28.9 (3C), 29.0, 29.1, 29.2, 31.3, 31.9, 52.8, 118.4, 119.4, 121.6, 129.6, 130.0, 131.1, 139.3, 140.1, 164.8, 167.1.

元素分析（$C_{28}H_{46}N_2O_5S$）理論値：C，64.34；H，8.87；N，5.36，実測値：C，64.07；H，9.00；N，5.49.

【0052】実施例2

2－アセチルアミノ－4－（シス－9－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル

実施例1のメチルスルフォニルクロライドの替わりにアセチルクロライドを用い、実施例1と同様に操作することにより、無色固体の2－アセチルアミノ－4－（シス－9－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル（化合物63）を得た。収率30%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.80-0.84 (3H, m), 1.21-1.25 (22H, m), 1.46-1.52(2H, m), 1.89-1.96 (4H, m), 2.10 (3H, s), 3.18-3.25 (2H, m), 3.84 (3H, s), 5.28-5.33 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.56 (1H, t, J = 5.1 Hz), 10.46 (1H, s).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.9, 22.1, 24.3, 26.4, 26.5,

26.6, 28.4, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9 (2C), 29.0, 29.1, 31.2, 31.9, 52.4, 120.8, 121.5,129.6 (2C), 130.0, 130.2, 139.0, 139.3, 165.1, 167.0, 168.4.

【0053】実施例3

２−エチルスルフォニルアミノ−４−（シス−９−オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル

実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりにエチルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の２−エチルスルフォニルアミノ−４−（シス−９−オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル（化合物６４）を得た。融点： ７４．９−７７．０℃。収率７%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.18 (1H, t, J = 7.5 Hz), 1.21-1.25(22H, m), 1.49 (2H, m), 1.90-1.97 (4H, m), 3.18-3.26 (2H, m), 3.29 (2H,m), 3.89 (3H, s), 5.30-5.36 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.65 (1H, m), 10.12 (1H, br s).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 7.80, 13.8, 22.0, 26.3, 26.4, 28.5, 28.5, 28.6,28.7, 28.8 (4C), 28.9, 29.0, 31.2, 31.8, 46.1, 52.8, 118.0, 118.7, 121.3, 129.5, 130.0, 131.1, 139.4, 140.1, 164.7, 167.2.

元素分析（$C_{29}H_{48}N_2O_5S$）理論値：C, 64.89；H, 9.01；N, 5.22, 実測値：C, 65.00；H, 9.09；N, 5.32.

【0054】実施例4

４−（シス−９−オクタデセニルカルバモイル）−２−ビニルスルフォニルアミノ安息香酸メチルエステル

実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりに２−クロロエチルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の４−（シス−９−オクタデセニルカルバモイル）−２−ビニルスルフォニルアミノ安息香酸メチルエステル（化合物６５）を得た。融点：９３．９−９７．５℃。収率２１%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.22-1.25 (22H, m), 1.49 (2H, m), 1.90-1.97 (4H, m), 3.18-3.28 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.30-5.38 (2H, m), 6.20 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 16.5, 9.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.77 (1H, t, J = 5.4 Hz), 10.18 (1H, s).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.4, 21.6, 25.9, 26.0, 27.9, 28.0, 28.1, 28.2,28.3, 28.4, 28.5 (3C), 28.6, 30.8, 31.4, 52.3, 118.6, 119.6, 121.3, 128.5, 129.1, 129.6, 130.5, 135.3, 138.1, 139.2, 164.1, 166.6.

元素分析（$C_{29}H_{46}N_2O_5S \cdot 0.2\ H_2O$）理論値：C, 64.70；H, 8.68；N, 5.20, 実測値：C, 64.32；H, 8.54；N, 5.23.

【0055】実施例5

２−イソプロピルスルフォニルアミノ−４−（シス−９−オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル

実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりにイソプロピルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の２−イソプロピルスルフォニルアミノ−４−（シス−９−オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル（化合物６６）を得た。収率２%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.16 (1H, d, J = 6.9 Hz), 1.20-1.24(22H, m), 1.50 (2H, m), 1.90-1.97 (4H, m), 3.15-3.29 (3H, m), 3.89 (3H,s), 5.29 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.5Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.70 (1H, m), 9.92 (1H, s).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.8, 13.9, 20.6, 21.9, 25.8, 25.9, 26.3, 26.4,28.3, 28.4, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 31.1, 31.8, 52.6, 59.6,115.0, 116.0, 119.7, 129.4, 129.9, 131.3, 140.2, 144.3, 164.4, 167.3.

【0056】実施例6

２−（３−クロロプロピルスルフォニルアミノ）−４−（シス−９−オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル

実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりに３−クロロプロピルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の２−（３−クロロプロピルスルフォニルアミノ）−４−（シス−９−オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル（化合物６７）を得た。収率８４%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.25 (24H, m), 1.50 (2H, m), 1.92-1.96 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 3.23-3.27 (2H, m), 3.77 (2H, t, J =6.3 Hz), 3.85 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.28-5.33 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.77 (1H,d, J = 5.4 Hz).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.8, 21.9, 25.7, 26.3, 26.4, 26.5, 28.4, 28.5,28.6, 28.7, 28.8 (3C), 28.9, 29.0, 31.1, 31.8, 42.8, 52.5, 52.8, 129.0,129.5, 129.9, 131.2, 131.8, 131.9, 133.0, 138.1, 163.3, 164.8.

【0057】実施例7

２−ベンジルスルフォニルアミノ−４−（シス−９−オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル

実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりにベンジルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の２−ベンジルスルフォニルアミノ−４−（シス−９−オクタデセニルカルバ

モイル）安息香酸メチルエステル（化合物６８）を得た。収率３３％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.22-1.26 (22H, m), 1.52 (2H, m), 1.95 (4H, m), 3.21-3.26 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.69 (2H, s), 5.30 (2H, m), 7.16-7.39 (4H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.98-8.00 (2H, m), 8.63 (1H, m),10.07 (1H, br s).

【００５８】実施例８

２－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル

実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりに２－ニトロベンジルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の２－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル（化合物６９）を得た。収率１５％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.29 (24H, m), 1.51 (2H, m), 1.94 (2H, m), 3.22-3.24 (2H, m), 3.85 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.24-5.33 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.58-7.66 (3H, m), 7.88 (1H, s), 7.96-8.00 (2H, m), 8.58 (1H, m), 10.20 (1H, s).
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.9, 22.1, 26.4, 26.5, 26.6, 28.4, 28.6, 28.7,28.8, 28.9, 29.0 (4C), 31.3, 31.9, 52.8, 54.0, 118.6, 119.4, 122.0, 122.9, 125.3, 129.6, 130.1, 130.4, 131.0, 133.5, 134.4, 138.7, 140.1, 149.2,164.7, 167.1.

【００５９】実施例９

４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）－２－フェニルスルフォニルアミノ安息香酸メチルエステル

実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりにフェニルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）－２－フェニルスルフォニルアミノ安息香酸メチルエステル（化合物７０）を得た。収率８１％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.24 (22H, m), 1.46 (2H, m), 1.92-1.96 (4H, m), 3.14-3.21 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.28-5.33 (2H, m), 7.53-7.65 (6H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (1H, s), 8.61 (1H, m), 10.33 (1H, s).

【００６０】実施例１０

２－（２－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル

実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりに２－ニトロフェニルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の２－（２－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル（化合物７１）を得た。収率７１％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21 (22H, m), 1.47 (2H, m), 1.95 (4H, m), 3.17 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.30 (2H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.84-8.11 (5H, m), 8.65 (1H, m), 10.78 (1H, s).

【００６１】実施例１１

２－（３－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル

実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりに３－ニトロフェニルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の２－（３－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル（化合物７２）を得た。収率６９％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.20 (22H, m), 1.46 (2H, m), 1.96 (4H, m), 3.19 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.30 (2H, m), 8.01 (2H, m), 8.28-8.51 (5H, m), 8.60 (1H, m).

【００６２】実施例１２

２－（４－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル

実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりに４－ニトロフェニルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の２－（４－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル（化合物７３）を得た。収率７１％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.20-1.24 (22H, m), 1.47 (2H, m), 1.95 (4H, m), 3.18 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.29 (2H, m), 8.10-8.13 (2H, m), 8.22-8.25 (2H, m), 8.46-8.50 (3H, m), 8.72 (1H, m).

【００６３】実施例１３

２－（１－ナフチルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル

実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりに１－ナフチルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の２－（１－ナフチルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステル（化合物７４）を得た。収率８１％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.20-1.24 (22H, m), 1.46 (2H, m), 1.94 (4H, m), 3.18 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.29 (2H, m), 7.49-8.52 (10H, m), 8.56 (1H, m), 10.76 (1H, s).

【００６４】実施例１４

２－（５－ジメチルアミノ－１－ナフチルスルフォニル

アミノ)－４－(シス－９－オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステル
実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりに５－ジメチルアミノ－１－ナフチルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の２－(５－ジメチルアミノ－１－ナフチルスルフォニルアミノ)－４－(シス－９－オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステル(化合物７５)を得た。収率９３%。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21 (22H, m), 1.47 (2H, m), 1.95 (4H, m), 2.80-2.82 (6H, m), 3.17 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.30 (2H, m), 7.52-7.57 (3H, m), 7.95 (1H, m), 8.10-8.20 (3H, m), 8.45-8.47 (2H, m), 8.59(1H, m), 10.78 (1H, s).

【００６５】実施例１５
２－(２－アセトアミド－４－メチル－５－チアゾリルスルフォニルアミノ)－４－(シス－９－オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステル
実施例１のメチルスルフォニルクロライドの替わりに２－アセトアミド－４－メチル－５－チアゾリルスルフォニルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の２－(２－アセトアミド－４－メチル－５－チアゾリルスルフォニルアミノ)－４－(シス－９－オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステル(化合物７６)を得た。収率６１%。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.20 (22H, m), 1.46 (2H, m), 1.94 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.19 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.29 (2H, m), 7.89-7.95 (3H, m), 8.63 (1H, m), 10.43 (1H, s), 12.46 (1H, s).

【００６６】実施例１６
４－イソプロピルカルバモイル－２－(シス－９－オクタデセノイルアミノ)安息香酸メチルエステル
製造例３で合成した２－アミノ－４－イソプロピルカルバモイル安息香酸メチルエステルとシス－９－オクタデセノイルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の４－イソプロピルカルバモイル－２－(シス－９－オクタデセノイルアミノ)安息香酸メチルエステル(化合物７７)を得た。収率９３%。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.14 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.21-1.27(20H, m), 1.59 (2H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 3.57-3.60 (2H, m), 3.82 (3H,s), 4.03 (1H, m), 5.30-5.34 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.51 (1H, s), 10.49 (1H, s).

【００６７】実施例１７
４－ブチルカルバモイル－２－(シス－９－オクタデセノイルアミノ)安息香酸メチルエステル
製造例３で合成した２－アミノ－４－ブチルカルバモイル安息香酸メチルエステルとシス－９－オクタデセノイルクロライドを用い、実施例１と同様に操作することにより、無色固体の４－ブチルカルバモイル－２－(シス－９－オクタデセノイルアミノ)安息香酸メチルエステル(化合物７８)を得た。収率５９%。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83-0.91 (6H, m), 1.22-1.28 (24H, m), 1.49 (2H,m), 1.60 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.23-3.27 (2H,m), 3.84 (3H, s), 5.34 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (1H, d,J = 8.1 Hz), 8.54-8.57 (2H, m), 10.50 (1H, s).

【００６８】実施例１８
４－ヒドロキシメチル－３－メチルスルフォニルアミノ－N－(シス－９－オクタデセニル)ベンズアミド
実施例１で合成した２－メチルスルフォニルアミノ－４－(シス－９－オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステル(９．０g，１７．２１７mmol)をテトラヒドロフラン(５０mL)に溶かし、氷冷下、テトラヒドロほう酸リチウム(７５０mg，３４．４３４mmol)を加えた後、６０℃で１２時間攪拌した。水(１０mL)を加え、更に１時間攪拌した後、混合物を酢酸エチル(１００mL)で抽出し、有機相を１N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無機塩をろ去後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液は酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒，v／v＝１：２；１：１；２：１の順)で精製することにより、無色固体の４－ヒドロキシメチル－３－メチルスルフォニルアミノ－N－(シス－９－オクタデセニル)ベンズアミド(２．０９８ g，２５%；化合物１)を得た。融点：６３．４－６６．１℃。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.25 (24H, m), 1.48 (2H, m), 1.95 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.18-3.24 (2H, m), 4.63 (2H, s), 5.28-5.35 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.43 (1H, m), 9.06 (1H, s).
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.9, 22.1, 26.4, 26.5, 26.6, 28.5, 28.6, 28.7,28.8, 29.0 (4C), 29.1, 29.2, 31.3, 31.9, 59.5, 124.1, 124.5, 127.4, 129.6, 130.1, 134.0, 134.2, 140.7, 165.4.
FABMS: m/z理論値：495 (MH$^+$), 実測値：495.
元素分析($C_{27}H_{46}N_2O_4S\cdot 0.25\ H_2O$)理論値：C, 64.96；H, 9.38；N, 5.61, 実測値：C, 65.02；H, 9.63；N, 5.68.

【００６９】実施例１９
３－アセトアミド－４－ヒドロキシメチル－N－(シス－９－オクタデセニル)ベンズアミド
実施例２で合成した２－アセチルアミノ－４－(シス－９－オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステルを用い、実施例１８と同様に操作することにより、

無色固体の３－アセトアミド－４－ヒドロキシメチル－Ｎ－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミド（化合物２）を得た。融点：１２０．５－１２２．４℃。収率９０％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.81-0.85 (3H, m), 1.22-1.25 (22H, m), 1.44-1.50(2H, m), 1.92-1.97 (4H, m), 2.04 (3H, s), 3.17-3.23 (2H, m), 4.48 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.28-5.32 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.35 (1H, t, J = 5.1 Hz),9.37 (1H, s).
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.8, 22.0, 23.2, 26.4, 26.5 (2C), 28.4, 28.5 (2C), 28.6, 28.7 (2C), 28.8, 28.9, 29.0 (2C), 31.2, 31.8, 59.4, 123.3, 123.5, 129.5, 130.0, 133.3, 134.8, 138.5, 165.5, 168.2.
元素分析（$C_{28}H_{46}N_2O_3 \cdot 0.25\ H_2O$）理論値：Ｃ，72.61；Ｈ，10.11；Ｎ，6.05，実測値：Ｃ，72.52；Ｈ，10.29；Ｎ，6.22.

【００７０】実施例２０
３－（３－クロロプロピルスルフォニルアミノ）－４－ヒドロキシメチル－Ｎ－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミド
実施例６で合成した２－（３－クロロプロピルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例１８と同様に操作することにより、無色固体の３－（３－クロロプロピルスルフォニルアミノ）－４－ヒドロキシメチル－Ｎ－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミド（化合物３）を得た。収率７４％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.49 (28H, m), 2.04-2.15 (2H,m), 2.84-2.91 (2H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 4.64 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.31-5.39 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.68-7.71 (2H, m), 8.65 (1H, m), 9.23 (1H, s).

【００７１】実施例２１
３－ベンジルスルフォニルアミノ－４－ヒドロキシメチル－Ｎ－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミド
実施例７で合成した２－ベンジルスルフォニルアミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例１８と同様に操作することにより、無色固体の３－ベンジルスルフォニルアミノ－４－ヒドロキシメチル－Ｎ－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミド（化合物４）を得た。収率７３％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.22-1.25 (24H, m), 1.50 (2H, m), 1.92 (2H, m), 3.21-3.27 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.57 (2H, s), 5.30-5.33 (2H, m), 7.33 (5H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.1, 1.5Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.41 (1H, m).
^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 21.9, 26.4, 28.5, 28.7, 28.9 (9C), 29.0, 31.1, 31.8, 57.7, 59.6, 123.0, 123.7, 123.8, 127.1, 128.0, 128.2 (2C), 129.4, 129.5, 129.9, 130.7 (2C), 134.0, 139.6, 165.4.

【００７２】実施例２２
４－ヒドロキシメチル－３－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）－Ｎ－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミド
実施例８で合成した２－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例１８と同様に操作することにより、無色固体の４－ヒドロキシメチル－３－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）－Ｎ－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミド（化合物５）を得た。収率２６％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.29 (24H, m), 1.50 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 3.21-3.24 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.97 (2H, s), 5.34-5.38 (3H, m), 6.56 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.96-7.11 (2H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 8.40 (1H,m), 9.43 (1H, s).

【００７３】実施例２３
４－ヒドロキシメチル－Ｎ－（シス－９－オクタデセニル）－３－フェニルスルフォニルアミノベンズアミド
実施例９で合成した４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）－２－フェニルスルフォニルアミノ安息香酸メチルエステルを用い、実施例１８と同様に操作することにより、無色固体の４－ヒドロキシメチル－Ｎ－（シス－９－オクタデセニル）－３－フェニルスルフォニルアミノベンズアミド（化合物６）を得た。収率５１％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21 (24H, m), 1.45 (2H, m), 1.92 (2H, m), 3.16 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.06 (1H, m), 5.33 (2H,m), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47-7.67 (5H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 8.30(1H, m).

【００７４】実施例２４
４－ヒドロキシメチル－３－（２－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－Ｎ－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミド
実施例１０で合成した２－（２－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例１８と同様に操作することにより、無色固体の４－ヒドロキシメチル－３－（２－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－Ｎ－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミド（化合物７）を得た。収率６０％。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.22 (22H, m), 1.46 (2H, m), 1.95 (4H, m), 3.16 (2H, m), 4.37 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.30 (3H, m), 7.23 (1H,m), 7.41

-7.46 (2H, m), 7.55-7.59 (3H, m), 7.76 (1H, m), 8.92 (1H, m).

【0075】実施例25

4－ヒドロキシメチル－3－（3－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミド

実施例11で合成した2－（3－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－4－（シス－9－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例18と同様に操作することにより、無色固体の4－ヒドロキシメチル－3－（3－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミド（化合物8）を得た。収率65%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.24 (22H, m), 1.46 (2H, m),1.95 (4H, m), 3.18 (2H, m), 4.38 (2H, s), 5.30 (3H, m), 6.86-7.23 (6H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.37 (1H, m).

【0076】実施例26

4－ヒドロキシメチル－3－（1－ナフチルスルフォニルアミノ）－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミド

実施例13で合成した2－（1－ナフチルスルフォニルアミノ）－4－（シス－9－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例18と同様に操作することにより、無色固体の4－ヒドロキシメチル－3－（1－ナフチルスルフォニルアミノ）－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミド（化合物9）を得た。収率62%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21 (24H, m), 1.46 (2H, m), 1.95 (2H, m), 3.16 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.93 (1H, s), 5.29-5.34 (2H, m), 7.46-7.78 (5H, m), 8.00-8.30 (5H, m), 8.65 (1H, m).

【0077】実施例27

3－（5－ジメチルアミノ－1－ナフチルスルフォニルアミノ）－4－ヒドロキシメチル－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミド

実施例14で合成した2－（5－ジメチルアミノ－1－ナフチルスルフォニルアミノ）－4－（シス－9－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例18と同様に操作することにより、無色固体の3－（5－ジメチルアミノ－1－ナフチルスルフォニルアミノ）－4－ヒドロキシメチル－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミド（化合物10）を得た。収率70%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21 (24H, m), 1.43 (2H, m), 1.95 (4H, m), 2.80-2.81 (6H, m), 3.17 (2H, m), 4.28 (2H, s), 5.34 (3H, m), 7.14-7.32 (1H, m), 7.51-7.59 (4H, m), 7.55-7.59 (5H, m), 8.45 (1H, m).

【0078】実施例28

3－（2－アセトアミド－4－メチル－5－チアゾリルスルフォニルアミノ）－4－ヒドロキシメチル－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミド

実施例15で合成した2－（2－アセトアミド－4－メチル－5－チアゾリルスルフォニルアミノ）－4－（シス－9－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例18と同様に操作することにより、無色固体の3－（2－アセトアミド－4－メチル－5－チアゾリルスルフォニルアミノ）－4－ヒドロキシメチル－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミド（化合物11）を得た。収率73%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21 (22H, m), 1.46 (2H, m), 1.95 (4H, m), 2.14 (2H, s), 2.41 (2H, s), 3.18 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.06 (1H, m), 5.30 (2H, m), 7.55-7.78 (3H, m), 8.37 (1H, m), 12.47 (1H, s).

【0079】実施例29

3－（2－アミノベンジルスルフォニルアミノ）－4－ヒドロキシメチル－N－オクタデシルベンズアミド

実施例22で合成した4－ヒドロキシメチル－3－（2－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミド（0．20g，0．325mmol）を酢酸エチル（5mL）に溶かし、触媒量（2－5mg）のパラジウム炭素（Pd10%）を加えた後、水素ガス雰囲気下、常圧、室温で撹拌した。激しい水素の吸収が認められない時点で、薄層クロマトグラフィにて反応の完結を確認し、触媒をろ去後、減圧下溶媒を留去して、無色固体の3－（2－アミノベンジルスルフォニルアミノ）－4－ヒドロキシメチル－N－オクタデシルベンズアミド（0．137g，72%；化合物12）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.29 (30H, m), 1.49 (2H, m),3.19-3.24 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.58 (2H, s), 5.34 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.70 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.45 (1H, d,J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, s), 8.35 (1H, m).

【0080】実施例30

3－（2－アミノフェニルスルフォニルアミノ）－4－ヒドロキシメチル－N－オクタデシルベンズアミド

実施例24で合成した4－ヒドロキシメチル－3－（2－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミドを用い、実施例29と同様に操作することにより、無色固体の3－（2－アミノフェニルスルフォニルアミノ）－4－ヒドロキシメチル－N－オクタデシルベンズアミド（化合物13）を得た。収率92%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21 (28H, m), 1.46 (2H, m), 3.16 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.06 (1H, m), 6.94-7.22 (4H, m), 7.41-7.59 (3

H, m), 8.12 (1H, m).
【0081】実施例31
3－ベンジルスルフォニルアミノ－4－ヒドロキシメチル－N－オクタデシルベンズアミド
実施例21で合成した3－ベンジルスルフォニルアミノ－4－ヒドロキシメチル－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミドを用い、実施例29と同様に操作することにより、無色固体の3－ベンジルスルフォニルアミノ－4－ヒドロキシメチル－N－オクタデシルベンズアミド（化合物14）を得た。収率92％。
^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.25 (28H, m), 1.48 (2H, m), 3.20-3.28 (4H, m), 4.48 (2H, s), 4.57 (2H, s), 7.34 (5H, m), 7.49 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.42 (1H, m).
【0082】実施例32
4－ヒドロキシメチル－3－メチルスルフォニルアミノ－N－オクタデシルベンズアミド
実施例18で合成した4－ヒドロキシメチル－3－メチルスルフォニルアミノ－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミドを用い、実施例29と同様に操作することにより、無色固体の4－ヒドロキシメチル－3－メチルスルフォニルアミノ－N－オクタデシルベンズアミド（化合物15）を得た。融点：81．6－83．0℃。収率90％。
^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.25 (30H, m), 1.49 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.18-3.24 (2H, m), 4.63 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.36 (1H, t, J= 5.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.43 (1H, m), 9.06 (1H, s).
^{13}C-NMR ($DMSO-d_6$): δ 13.9, 22.1, 26.5, 28.7, 28.8, 29.0 (12C), 29.1,31.3, 59.5, 124.1, 124.5, 127.3, 134.0, 134.2, 140.7, 165.4.
FABMS: m/z理論値：497 (MH$^+$), 実測値：497.
元素分析（$C_{27}H_{48}N_2O_4S \cdot 0.5\ H_2O$）理論値：C，64.12；H，9.76；N，5.54，実測値：C，64.23；H，9.57；N，5.79.
【0083】実施例33
N－（トランス－9，10－ジヒドロキシオクタデシル）－4－ヒドロキシメチル－3－メチルスルフォニルアミノベンズアミド
実施例18で合成した4－ヒドロキシメチル－3－メチルスルフォニルアミノ－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミド（0．88g，1．779mmol）を90％ギ酸（5mL）に懸濁させ、反応温度を40－45℃に保ちながら、30％の過酸化水素水（0．3mL，2．668mmol）を滴下した後、40℃でさらに1時間撹拌し、室温で一夜放置した。減圧下でギ酸と水を留去し、残渣に6Nの水酸化ナトリウム水溶液を45℃以下で少しずつ加えた後、45℃で1時間撹拌した。反応混合物に水（100mL）を加え、酢酸エチル（100mL）で抽出し、有機相を1N塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無機塩をろ去後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒，v／v＝2：1；4：1の順）で精製することにより、無色固体のN－（トランス－9，10－ジヒドロキシオクタデシル）－4－ヒドロキシメチル－3－メチルスルフォニルアミノベンズアミド（0．282g，30％；化合物16）を得た。融点：93．5－93．9℃。
^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 0.83 (3H, m), 1.22-1.25 (22H, m), 1.38 (2H, m), 1.49 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.10-3.24 (4H, m), 4.63 (2H, d, J = 5.4 Hz),5.36 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.71 (1H, s), 8.43 (1H, m), 9.06 (1H, s).
^{13}C-NMR ($DMSO-d_6$): δ 13.9, 22.1, 25.4, 25.7, 26.5, 28.7, 28.8, 29.0 (4C), 29.1, 29.2, 29.3, 31.3, 32.2, 32.6, 59.5, 73.1, 73.8, 124.1, 124.5,127.4, 134.0, 134.2, 140.7, 165.4.
元素分析（$C_{27}H_{48}N_2O_6S \cdot 0.02\ H_2O$）理論値：C，61.29；H，9.15；N，5.29，実測値：C，60.89；H，9.26；N，5.18.
【0084】実施例34
3－（3－クロロプロピルスルフォニルアミノ）－N－（トランス－9，10－ジヒドロキシオクタデシル）－4－ヒドロキシメチルベンズアミド
実施例20で合成した3－（3－クロロプロピルスルフォニルアミノ）－4－ヒドロキシメチル－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミドを用い、実施例33と同様に操作することにより、無色固体の3－（3－クロロプロピルスルフォニルアミノ）－N－（トランス－9，10－ジヒドロキシオクタデシル）－4－ヒドロキシメチルベンズアミド（化合物17）を得た。収率65％。
^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 0.83 (3H, m), 1.22-1.47 (28H, m), 2.15-2.20 (2H,m), 2.80-2.89 (2H, m), 3.11-3.43 (4H, m), 3.64-3.82 (2H, m), 4.52 (2H, s), 5.20 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64-7.66 (2H, m), 8.49 (1H,m).
【0085】実施例35
3－ベンジルスルフォニルアミノ－N－（トランス－9，10－ジヒドロキシオクタデシル）－4－ヒドロキシメチルベンズアミド
実施例21で合成した3－ベンジルスルフォニルアミノ－4－ヒドロキシメチル－N－（シス－9－オクタデセニル）ベンズアミドを用い、実施例33と同様に操作することにより、無色固体の3－ベンジルスルフォニルア

ミノ－N－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）－４－ヒドロキシメチルベンズアミド（化合物１８）を得た。収率２６％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21 (26H, m), 1.49 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.57-3.60 (2H, m), 4.69 (2H, s), 5.22 (1H, s), 7.34 (5H, m), 7.92-8.24 (3H, m), 8.63 (1H, m), 10.07 (1H, br s).

【００８６】実施例３６

N－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）－４－ヒドロキシメチル－３－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）ベンズアミド

実施例２２で合成した４－ヒドロキシメチル－３－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）－N－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミドを用い、実施例３３と同様に操作することにより、無色固体のN－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）－４－ヒドロキシメチル－３－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）ベンズアミド（化合物１９）を得た。収率３１％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21 (26H, m), 1.48 (2H, m), 3.10-3.23 (4H, m), 4.59 (2H, s), 4.97 (2H, s), 5.39 (1H, m), 7.51-7.81 (4H, m), 7.89-8.02 (3H, m), 8.59 (1H, m), 10.21 (1H, m).

【００８７】実施例３７

N－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）－４－ヒドロキシメチル－３－フェニルスルフォニルアミノベンズアミド

実施例２３で合成した４－ヒドロキシメチル－N－（シス－９－オクタデセニル）－３－フェニルスルフォニルアミノベンズアミドを用い、実施例３３と同様に操作することにより、無色固体のN－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）－４－ヒドロキシメチル－３－フェニルスルフォニルアミノベンズアミド（化合物２０）を得た。収率４１％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21 (26H, m), 1.47 (2H, m), 3.14-3.40 (4H, m), 4.31 (2H, s), 7.40-7.66 (6H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 8.34 (1H, m).

【００８８】実施例３８

N－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）－４－ヒドロキシメチル－３－（２－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）ベンズアミド

実施例２４で合成した４－ヒドロキシメチル－３－（２－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－N－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミドを用い、実施例３３と同様に操作することにより、無色固体のN－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）－４－ヒドロキシメチル－３－（２－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）ベンズアミド（化合物２１）を得た。収率４１％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.49 (28H, m), 3.11-3.28 (4H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 4.86 (1H, m), 7.53-7.72 (4H, m), 7.76-7.92 (3H, m), 8.27 (1H, m).

【００８９】実施例３９

N－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）－４－ヒドロキシメチル－３－（３－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）ベンズアミド

実施例２５で合成した４－ヒドロキシメチル－３－（３－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－N－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミドを用い、実施例３３と同様に操作することにより、無色固体のN－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）－４－ヒドロキシメチル－３－（３－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）ベンズアミド（化合物２２）を得た。収率３９％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.49 (28H, m), 3.12-3.29 (4H, m), 4.10 (2H, m), 4.74 (1H, m), 7.69-8.12 (4H, m), 8.24-8.36 (3H, m), 8.73 (1H, m).

【００９０】実施例４０

N－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）－４－ヒドロキシメチル－３－（１－ナフチルスルフォニルアミノ）ベンズアミド

実施例２６で合成した４－ヒドロキシメチル－３－（１－ナフチルスルフォニルアミノ）－N－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミドを用い、実施例３３と同様に操作することにより、無色固体のN－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）－４－ヒドロキシメチル－３－（１－ナフチルスルフォニルアミノ）ベンズアミド（化合物２３）を得た。収率４３％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.20 (26H, m), 1.46 (2H, m), 3.12-3.28 (4H, m), 4.11-4.16 (2H, m), 4.22 (1H, s), 7.47-7.79 (5H, m), 7.85-8.37 (5H, m), 8.54 (1H, m).

【００９１】実施例４１

４－ヒドロキシメチル－３－（５－ジメチルアミノ－１－ナフチルスルフォニルアミノ）－N－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）ベンズアミド

実施例２７で合成した３－（５－ジメチルアミノ－１－ナフチルスルフォニルアミノ）－４－ヒドロキシメチル－N－（シス－９－オクタデセニル）ベンズアミドを用い、実施例３３と同様に操作することにより、無色固体の４－ヒドロキシメチル－３－（５－ジメチルアミノ－１－ナフチルスルフォニルアミノ）－N－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシル）ベンズアミド（化合物２４）を得た。収率２０％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21 (26H, m), 1.49 (2H, m), 1.95(4H, m), 3.18-3.34 (8H, m), 4.18 (2H, m), 4.79-4.85 (2H, m), 5.36 (1H, m), 7.68-7.92 (6H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.19 (1H,

d, J = 8.1 Hz), 8.26 (1H, s), 8.48 (1H, m).

【0092】実施例42

3-(2-アセトアミド-4-メチル-5-チアゾリルスルフォニルアミノ)-N-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシル)-4-ヒドロキシメチルベンズアミド

実施例28で合成した3-(2-アセトアミド-4-メチル-5-チアゾリルスルフォニルアミノ)-4-ヒドロキシメチル-N-(シス-9-オクタデセニル)ベンズアミドを用い、実施例33と同様に操作することにより、無色固体の3-(2-アセトアミド-4-メチル-5-チアゾリルスルフォニルアミノ)-N-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシル)-4-ヒドロキシメチルベンズアミド(化合物25)を得た。収率25%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.48 (28H, m), 2.14 (3H, s),2.41 (3H, s), 3.12-3.27 (4H, m), 4.37 (2H, m), 7.45-7.76 (3H, m), 8.17 (1H, m).

【0093】実施例43

4-ヒドロキシメチル-N-イソプロピル-3-(シス-9-オクタデセノイルアミノ)ベンズアミド

実施例16で合成した4-イソプロピルカルバモイル-2-(シス-9-オクタデセノイルアミノ)安息香酸メチルエステルを用い、実施例18と同様に操作することにより、無色固体の4-ヒドロキシメチル-N-イソプロピル-3-(シス-9-オクタデセノイルアミノ)ベンズアミド(化合物26)を得た。収率59%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.14 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.22 (20H, m), 1.57 (2H, m), 1.93 (2H, m), 3.57-3.60 (2H, m), 4.05 (1H, m), 4.47(2H, d, J = 5.4 Hz), 5.28-5.60 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.85 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 9.34 (1H, s).

【0094】実施例44

N-ブチル-4-ヒドロキシメチル-3-(シス-9-オクタデセノイルアミノ)ベンズアミド

実施例17で合成した4-ブチルカルバモイル-2-(シス-9-オクタデセノイルアミノ)安息香酸メチルエステルを用い、実施例18と同様に操作することにより、無色固体のN-ブチル-4-ヒドロキシメチル-3-(シス-9-オクタデセノイルアミノ)ベンズアミド(化合物27)を得た。収率42%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.81-0.90 (6H, m), 1.22 (24H, m), 1.43-1.50 (2H,m), 1.58 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.29 (2H, m), 3.21-3.27 (2H, m), 4.47 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.30-5.35 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.86 (1H, s), 8.36 (1H, m), 9.34 (1H, s).

【0095】実施例45

3-(2-アミノベンジルスルフォニルアミノ)-N-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシル)-4-ヒドロキシメチルベンズアミド

実施例36で合成したN-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシル)-4-ヒドロキシメチル-3-(2-ニトロベンジルスルフォニルアミノ)ベンズアミドを用い、実施例29と同様に操作することにより、無色固体の3-(2-アミノベンジルスルフォニルアミノ)-N-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシル)-4-ヒドロキシメチルベンズアミド(化合物28)を得た。収率94%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.22 (26H, m), 1.50 (2H, m), 3.10-3.23 (4H, m), 4.40 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.96-7.06 (4H, m), 7.51-7.77 (3H, m), 8.39 (1H, m).

【0096】実施例46

3-(2-アミノフェニルスルフォニルアミノ)-N-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシル)-4-ヒドロキシメチルベンズアミド

実施例38で合成したN-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシル)-4-ヒドロキシメチル-3-(2-ニトロフェニルスルフォニルアミノ)ベンズアミドを用い、実施例29と同様に操作することにより、無色固体の3-(2-アミノフェニルスルフォニルアミノ)-N-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシル)-4-ヒドロキシメチルベンズアミド(化合物29)を得た。収率93%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.84 (3H, m), 1.22-1.49 (28H, m), 3.11-3.28 (4H,m), 4.10-4.15 (2H, m), 7.44-7.60 (4H, m), 7.76-7.79 (3H, m), 8.24 (1H, m).

【0097】実施例47

3-(3-アミノフェニルスルフォニルアミノ)-N-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシル)-4-ヒドロキシメチルベンズアミド

実施例39で合成したN-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシル)-4-ヒドロキシメチル-3-(3-ニトロフェニルスルフォニルアミノ)ベンズアミドを用い、実施例29と同様に操作することにより、無色固体の3-(3-アミノフェニルスルフォニルアミノ)-N-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシル)-4-ヒドロキシメチルベンズアミド(化合物30)を得た。収率94%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.49 (28H, m), 3.12-3.29 (4H,m), 4.73 (2H, m), 7.85-7.58 (4H, m), 8.24-8.29 (3H, m), 8.61 (1H, m).

【0098】実施例48

2-メチルスルフォニルアミノ-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸

実施例1で合成した2-メチルスルフォニルアミノ-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステル(0.11g,0.214mmol)の

テトラヒドロフラン溶液（５ｍＬ）に6Ｎの水酸化カリウム溶液（０．１ｍL,０．６ｍｍｏｌ）を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した後、得られた水相を2N塩酸水溶液で酸性にした。析出した固体を沪過し、水およびヘキサンで順に洗浄し、室温で乾燥させ、無色固体の２－メチルスルフォニルアミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸（０．００６ｇ,５６％；化合物３１）を得た。融点：１８０．９－１８３．０℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.22-1.25 (22H, m), 1.50 (2H, m),1.96 (4H, m), 3.20-3.21 (2H, m), 5.30 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.63 (1H, m), 10.68 (1H, br s).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.9, 22.0, 26.4, 26.5, 28.5, 28.7, 28.8, 28.9,29.0 (7C), 31.2, 31.9, 116.7, 118.2, 120.9, 129.6, 131.6, 140.2, 140.4,156.9, 165.0, 169.2.

元素分析（$C_{27}H_{44}N_2O_5S\cdot0.25\,H_2O$）理論値：Ｃ, 63.19；Ｈ, 8.74；Ｎ, 5.46, 実測値：Ｃ, 63.05；Ｈ, 8.76；Ｎ, 5.56.

【００９９】実施例４９

２－アセチルアミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸

実施例２で合成した２－アセチルアミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例４８と同様に操作することにより、無色固体の２－アセチルアミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸（化合物３２）を得た。収率６９％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.22 (22H, m), 1.49 (2H, m), 1.96 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.22 (2H, m), 5.31 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.96-8.06 (2H, m), 8.56 (1H, m), 10.95 (1H, s).

【０１００】実施例５０

４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）－２－ビニルスルフォニルアミノ安息香酸

実施例４で合成した４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）－２－ビニルスルフォニルアミノ安息香酸メチルエステルを用い、実施例４８と同様に操作することにより、無色固体の４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）－２－ビニルスルフォニルアミノ安息香酸（化合物３３）を得た。収率２０％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.25 (22H, m), 1.48 (2H, m),1.95 (4H, m), 3.20-3.26 (2H, m), 5.30 (2H, m), 6.13 (1H, d, J = 9.9 Hz),6.22 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 16.5, 9.9 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.86 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.1 Hz),8.59 (1H, m), 10.17 (1H, s).

【０１０１】実施例５１

２－ベンジルスルフォニルアミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸

実施例７で合成した２－ベンジルスルフォニルアミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例４８と同様に操作することにより、無色固体の２－ベンジルスルフォニルアミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸（化合物３４）を得た。収率１３％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21 (22H, m), 1.51 (2H, m), 1.95 (2H, m), 3.23 (2H, m), 4.69 (2H, s), 5.30 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J = 6.9,1.2 Hz), 7.28-7.34 (4H, m), 7.57 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.98-8.01 (2H, m), 8.63 (1H, m), 10.07 (1H, br s).

【０１０２】実施例５２

２－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸

実施例８で合成した２－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例４８と同様に操作することにより、無色固体の２－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸（化合物３５）を得た。収率１７％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21 (22H, m), 1.52 (2H, m), 1.94(4H, m), 3.23 (2H, m), 3.85 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.30 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.59-7.68 (3H, m), 7.89 (1H, s), 7.96-8.06 (2H, m), 8.59 (1H, m),10.20 (1H, s).

【０１０３】実施例５３

２－（２－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸

実施例１０で合成した２－（２－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例４８と同様に操作することにより、無色固体の２－（２－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸（化合物３６）を得た。収率１８％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.25 (22H, m), 1.46 (2H, m),1.95 (4H, m), 3.19 (2H, m), 5.30 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.84 (2H, m), 7.95-8.12 (4H, m), 8.55 (1H, m), 10.79 (1H, s).

【０１０４】実施例５４

２－（３－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸

実施例１１で合成した２－（３－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカル

DOCID: <JP2001240581A__J_>

バモイル)安息香酸メチルエステルを用い、実施例48と同様に操作することにより、無色固体の2-(3-ニトロフェニルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸(化合物37)を得た。収率29%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.24 (22H, m), 1.47 (2H, m),1.95 (4H, m), 3.18 (2H, m), 5.30 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.80-7.91 (3H, m), 8.13 (1H, m), 8.42-8.46 (2H, m), 8.56 (1H, m).

【0105】実施例55

2-(4-ニトロフェニルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸

実施例12で合成した2-(4-ニトロフェニルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステルを用い、実施例48と同様に操作することにより、無色固体の2-(4-ニトロフェニルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸(化合物38)を得た。収率17%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.24 (22H, m), 1.46 (2H, m),1.95 (4H, m), 3.17 (2H, m), 5.28-5.33 (2H, m), 7.86-8.02 (2H, m), 8.23(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.31-8.39 (3H, m), 8.47 (1H, m).

【0106】実施例56

2-(1-ナフチルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸

実施例13で合成した2-(1-ナフチルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステルを用い、実施例48と同様に操作することにより、無色固体の2-(1-ナフチルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸(化合物39)を得た。収率2%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.24 (22H, m), 1.46 (2H, m),1.96 (4H, m), 3.17 (2H, m), 5.30 (2H, m), 7.51-7.84 (8H, m), 8.06 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.52 (1H, m), 10.75 (1H, s).

【0107】実施例57

2-(5-ジメチルアミノナフチルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸

実施例14で合成した2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフチルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステルを用い、実施例48と同様に操作することにより、無色固体の2-(5-ジメチルアミノナフチルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸(化合物40)を得た。収率18%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.24 (22H, m), 1.47 (2H, m),1.94 (4H, m), 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.15-3.21 (2H, m), 5.28-5.33 (2H, m), 7.50-7.58 (3H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.33-8.37 (2H, m),8.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.58 (1H, m).

【0108】実施例58

2-(2-アセトアミド-4-メチル-5-チアゾリルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸

実施例15で合成した2-(2-アセトアミド-4-メチル-5-チアゾリルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステルを用い、実施例48と同様に操作することにより、無色固体の2-(2-アセトアミド-4-メチル-5-チアゾリルスルフォニルアミノ)-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸(化合物41)を得た。収率22%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.20-1.24 (22H, m), 1.48 (2H, m),1.94 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.19 (2H, m), 5.29 (2H, m), 7.94-7.99 (3H, m), 8.59 (1H, m), 10.43 (1H, s), 12.56 (1H, s).

【0109】実施例59

2-アミノ-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸

製造例1で合成した2-アミノ-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステルを用い、実施例48と同様に操作することにより、無色固体の2-アミノ-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸(化合物42)を得た。収率58%。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.24 (22H, m), 1.46 (2H, m),1.90-1.96 (4H, m), 3.14-3.21 (2H, m), 5.28-5.31 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J= 8.1, 1.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.35 (1H, t, J = 5.4 Hz).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.9, 22.1, 26.4, 26.6, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9,29.0 (4C), 29.1, 29.2, 31.3, 31.9, 111.2, 112.7, 115.6, 129.6, 130.1, 131.1, 139.7, 151.1, 165.9, 169.1.

【0110】実施例60

4-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル)-2-エチルスルフォニルアミノ安息香酸

実施例3で合成した2-エチルスルフォニルアミノ-4-(シス-9-オクタデセニルカルバモイル)安息香酸メチルエステル(1.75g, 3.26mmol)を90%ギ酸(5mL)に懸濁させ、反応温度を40-45℃に保ちながら、30%の過酸化水素水(0.55mL, 4.89mmol)を滴下した後、40℃でさらに1時間撹拌し、室温で一夜放置した。減圧下でギ酸と水を留去し、残渣に6Nの水酸化ナトリウム水溶液を45℃以下で少しずつ加えた後、45℃で1時間撹拌した。

反応混合物に水（１００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出し、水相を２Ｎ塩酸水溶液で酸性にした。析出した固体を沪過し、水およびヘキサンで順に洗浄し、更にエタノール：水（６：５，v/v，６ｍＬ）再結晶させ、室温で乾燥することにより、無色固体の４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－エチルスルフォニルアミノ安息香酸（１．１６２g,６４％；化合物４３）を得た。融点：８２．０－８２．５℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.17 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.21-1.49(28H, m), 3.19-3.34 (6H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.63 (1H, m), 10.72 (1H, s).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 7.89, 13.9, 22.1, 25.5, 25.7, 26.5, 28.7, 28.8,28.9, 29.0 (4C), 29.1, 29.2, 31.3, 32.2, 45.9, 73.1, 73.8, 116.6, 117.8,120.9, 131.7, 140.3, 140.5, 165.0, 169.4.

元素分析（$C_{28}H_{48}N_2O_7S$）理論値：Ｃ，60.41；Ｈ，8.69；Ｎ，5.03，実測値：Ｃ，60.22；Ｈ，8.78；Ｎ，5.07.

【０１１１】実施例６１

４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－メチルスルフォニルアミノ安息香酸

実施例１で合成した２－メチルスルフォニルアミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例６０と同様に操作することにより、無色固体の４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－メチルスルフォニルアミノ安息香酸（化合物４４）を得た。収率７８％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21 (26H, m), 1.49 (2H, m), 3.19(3H, s), 3.23-3.26 (4H, m), 7.53 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.91 (1H, d,J = 1.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.63 (1H, m).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 22.1, 25.7, 26.4, 26.5, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0 (5C), 29.2, 29.3, 31.3, 32.2, 37.2, 73.1, 73.8, 116.6, 118.4, 120.8, 131.6, 140.1, 140.5, 165.1, 169.2.

【０１１２】実施例６２

２－アセチルアミノ－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸

実施例２で合成した２－アセチルアミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例６０と同様に操作することにより、無色固体の２－アセチルアミノ－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸（化合物４５）を得た。収率５８％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.22 (22H, m), 1.36 (2H, m), 1.49 (2H, m), 2.11 (3H, s), 3.12-3.22 (4H, m), 4.14 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J =8.1 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.51 (1H, m), 8.76 (1H, s), 11.40 (1H, br s).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 14.0, 22.1, 24.5, 24.9, 25.5, 25.7, 26.4, 26.5,28.7, 28.8, 29.0 (2C), 29.1, 29.3, 31.3, 32.6, 33.7, 73.1, 73.8, 119.2,120.1, 120.7, 130.8, 139.2, 140.4, 165.6, 168.3, 168.9.

【０１１３】実施例６３

４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－ビニルスルフォニルアミノ安息香酸

実施例４で合成した４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）－２－ビニルスルフォニルアミノ安息香酸メチルエステルを用い、実施例６０と同様に操作することにより、無色固体の４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－ビニルスルフォニルアミノ安息香酸（化合物４６）を得た。収率６８％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.49 (28H, m), 3.18-3.23 (2H,m), 6.15 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.24 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.95 (1H, dd, J =16.5, 9.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.5 Hz),8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.62 (1H, t, J = 5.7 Hz), 10.80 (1H, s).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.9, 22.1, 25.5, 25.7, 26.5, 28.7, 28.8, 28.9,29.0 (3C), 29.1, 29.2, 31.3, 32.2, 32.6, 73.1, 73.8, 117.2, 118.5, 121.1, 129.4, 131.5, 135.7, 139.7, 140.0, 164.8, 169.3.

【０１１４】実施例６４

４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－イソプロピルスルフォニルアミノ安息香酸

実施例５で合成した２－イソプロピルスルフォニルアミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例６０と同様に操作することにより、無色固体の４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－イソプロピルスルフォニルアミノ安息香酸（化合物４７）を得た。収率２５％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.46 (34H, m), 3.17 (2H, m), 3.62 (3H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 5.7 Hz).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 13.9, 22.0, 25.6, 26.3, 26.4, 28.6, 28.7, 28.9 (4C), 29.0, 29.2, 29.3, 31.2, 32.1, 32.5, 42.6, 73.0, 73.7, 111.1, 112.6,115.5, 131.0, 139.6, 151.1, 165.9, 169.0.

【０１１５】実施例６５

２－（３－クロロプロピルスルフォニルアミノ）－４－

（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸

実施例６で合成した２－（３－クロロプロピルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例６０と同様に操作することにより、無色固体の２－（３－クロロプロピルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸（化合物４８）を得た。収率２９％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.50 (28H, m), 2.04-2.13 (2H,m), 3.18-3.44 (6H, m), 3.68 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.98 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.63 (1H, m), 10.75 (1H, s).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): δ 14.0, 22.1, 25.7, 26.6, 28.7, 28.8 29.0 (8C), 29.1, 29.3, 31.3, 32.2, 42.9, 48.8, 73.1, 73.8, 117.2, 118.5, 121.2, 131.7, 140.1, 140.2, 164.9, 169.4.

【０１１６】実施例６６

２－ベンジルスルフォニルアミノ－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸

実施例７で合成した２－ベンジルスルフォニルアミノ－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例６０と同様に操作することにより、無色固体の２－ベンジルスルフォニルアミノ－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸（化合物４９）を得た。収率５０％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.52 (28H, m), 3.21-3.31 (4H,m), 4.27 (2H, s), 7.27-7.38 (5H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98-8.00(2H, m), 8.63 (1H, m), 10.07 (1H, br s).

【０１１７】実施例６７

４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）安息香酸

実施例８で合成した２－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例６０と同様に操作することにより、無色固体の４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）安息香酸（化合物５０）を得た。収率５７％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.50 (28H, m), 3.17-3.24 (4H,m), 4.41 (2H, s), 7.45-7.66 (4H, m), 7.75-7.91 (3H, m), 8.01 (1H, m).

【０１１８】実施例６８

４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－フェニルスルフォニルアミノ安息香酸

実施例９で合成した４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）－２－フェニルスルフォニルアミノ安息香酸メチルエステルを用い、実施例６０と同様に操作することにより、無色固体の４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－フェニルスルフォニルアミノ安息香酸（化合物５１）を得た。収率７８％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21 (26H, m), 1.39 (2H, m), 3.10-3.19 (4H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 7.70-7.82 (3H, m), 8.30 (1H, m).

【０１１９】実施例６９

４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－（４－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）安息香酸

実施例１２で合成した２－（４－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例６０と同様に操作することにより、無色固体の４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－（４－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）安息香酸（化合物５２）を得た。収率８４％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.45 (28H, m), 3.11-3.22 (4H,m), 7.81-7.99 (2H, m), 8.13-8.28 (3H, m), 8.37-8.49 (3H, m).

【０１２０】実施例７０

４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－（１－ナフチルスルフォニルアミノ）安息香酸

実施例１３で合成した２－（１－ナフチルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例６０と同様に操作することにより、無色固体の４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－（１－ナフチルスルフォニルアミノ）安息香酸（化合物５３）を得た。収率８０％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.22 (26H, m), 1.38 (2H, m), 3.19-3.37 (4H, m), 7.54-7.69 (3H, m), 7.84-8.21 (7H, m), 8.64 (1H, m).

【０１２１】実施例７１

４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－（５－ジメチルアミノ－１－ナフチルスルフォニルアミノ）安息香酸

実施例１４で合成した２－（５－ジメチルアミノ－１－ナフチルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例６０と同様に操作することにより、無色固体の４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－（５－ジメチルアミノ－１－ナフチルスルフォニルアミノ）安息香酸（化合物５４）を

得た。収率７６％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.82 (3H, m), 1.21-1.49 (28H, m), 2.77-2.82 (6H,m), 3.18-3.41 (4H, m), 7.08-7.42 (2H, m), 7.51-7.70 (2H, m), 7.90-8.16(3H, m), 8.31-8.61 (3H, m).

【０１２２】実施例７２

２－（２－アセトアミド－４－メチル－５－チアゾリルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸

実施例１５で合成した２－（２－アセトアミド－４－メチル－５－チアゾリルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸メチルエステルを用い、実施例６０と同様に操作することにより、無色固体の２－（２－アセトアミド－４－メチル－５－チアゾリルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸（化合物５５）を得た。収率２６％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21 (26H, m), 1.35 (2H, m), 2.08(3H, s), 2.38 (3H, s), 3.10-3.20 (4H, m), 5.29 (2H, m), 7.67-7.85 (3H, m), 8.10 (1H, m).

【０１２３】実施例７３

２－（２－アミノベンジルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸

実施例５２で合成した２－（２－ニトロベンジルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸を用い、実施例２９と同様に操作することにより、無色固体の２－（２－アミノベンジルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸（化合物５６）を得た。収率９４％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.22-1.49 (28H, m), 3.17-3.25 (4H,m), 4.54 (2H, s), 7.11-7.20 (4H, m), 7.82-7.93 (3H, m), 8.37 (1H, m).

【０１２４】実施例７４

２－（２－アミノフェニルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸

実施例５３で合成した２－（２－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸を用い、実施例２９と同様に操作することにより、無色固体の２－（２－アミノフェニルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸（化合物５７）を得た。収率９４％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.47 (28H, m), 3.15-3.22 (4H,m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.42-7.54 (3H, m), 7.86-7.88 (2H, m), 8.55 (1H,m).

【０１２５】実施例７５

２－（３－アミノフェニルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸

実施例５４で合成した２－（３－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸を用い、実施例２９と同様に操作することにより、無色固体の２－（３－アミノフェニルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸（化合物５８）を得た。収率９９％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.48 (28H, m), 3.19-3.23 (4H,m), 7.10-7.40 (3H, m), 8.24-8.29 (2H, m), 8.59-8.65 (2H, m), 8.78 (1H,m).

【０１２６】実施例７６

２－（４－アミノフェニルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸

実施例５５で合成した２－（４－ニトロフェニルスルフォニルアミノ）－４－（シス－９－オクタデセニルカルバモイル）安息香酸を用い、実施例２９と同様に操作することにより、無色固体の２－（４－アミノフェニルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸（化合物５９）を得た。収率９８％。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.22-1.46 (28H, m), 3.11-3.28 (4H,m), 7.51-7.55 (3H, m), 7.67-7.71 (2H, m), 7.94-7.98 (2H, m), 8.51 (1H, m).

【０１２７】実施例７７

２－（１，２－ジブロモエチルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸

実施例６３で合成した４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）－２－ビニルスルフォニルアミノ安息香酸（０．２ｇ，０．３６１ｍｍｏｌ）のクロロホルム（５ｍＬ）溶液に、氷冷下、３．４８Ｍの臭素－クロロホルム溶液（０．１２ｍＬ，０．４３３ｍｍｏｌ）を滴下し、1時間撹拌した後、室温でさらに2時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた茶色固体をエタノール：水（１：１，v/v，１ ｍＬ）再結晶させ、室温で乾燥することにより、２－（１，２－ジブロモエチルスルフォニルアミノ）－４－（トランス－９，１０－ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル）安息香酸（０．２ｇ，７８％；化合物６０）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.21-1.49 (28H, m), 3.14-3.26 (2H,m), 3.91 (1H, dd, J = 12.0, 8.4 Hz), 4.24 (1H, dd, J = 2.0, 4.2 Hz), 5.92 (1H, dd, J = 8.4, 4.2 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.99 (1H,d, J = 1.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.62 (1H, m), 11.23 (1H, br s).

【０１２８】実施例７８

4-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル)-2-エチルスルフォニルアミノベンゼンカルボヒドロキサム酸

実施例60で合成した4-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル)-2-エチルスルフォニルアミノ安息香酸(1.14g,2.048mmol)とジメチルフォルムアミド(0.15g,2.04mmol)をジクロロメタン(5mL)とテトラヒドロフラン(30mL)混合溶媒に溶かし、氷冷下、オキサリルクロライド(1.3g,10.238mmol)を滴下し、40分間撹拌した。得られた反応溶液を、ヒドロキシアミン塩酸塩(1.138g,16.381mmol)とトリエチルアミン(2.486g,24.571mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)と水(2mL)溶液に加えた。室温で30分間撹拌した後、反応混合物を2N塩酸水溶液(10mL)に注ぎ込み、酢酸エチル(100mL)で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無機塩をろ去後、減圧下溶媒を留去し、得られた黄色固体をエタノール:水(6:5,v/v,6mL)で再結晶させ、室温で乾燥することにより、黄色固体の4-(トランス-9,10-ジヒドロキシオクタデシルカルバモイル)-2-エチルスルフォニルアミノベンゼンカルボヒドロキサム酸(0.55g,47%;化合物61)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.83 (3H, m), 1.14 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.22-1.49(28H, m), 3.15-3.24 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.51 (1H, m), 9.48 (1H, br s), 11.72 (1H, br s).

【0129】試験例1 PKC活性

(PKC活性化測定方法)PKC活性はプロメガ社製の非ラジオイムノPKC活性測定用キット〔PepTag(登録商標)〕を用いた。すなわちPKCによりリン酸化されるペプチドに蛍光標識をしておき、PKCによりリン酸化されたペプチドをアガロース電気泳動で分離する。泳動後のアガロースゲルの電気泳動画像をコンピューター上へ取り込み、その蛍光強度を画像解析(NIH Image 1.61)した。解析は、プロットプロファイル(Plot Profile)を利用し、リン酸化されたペプチドとリン酸化されなかったペプチドのバンドピーク面積をそれぞれ計測した。この面積値から、りん酸化されたペプチドの割合(P比)を計算した。PKC活性化率は、以下の式によった。

PKC活性化率(%)=[(被検体のP比-基剤のP比)/基剤のP比]×100

【0130】(試験結果)本発明の化合物のPKC活性化率を表2に示した。本結果は、本発明の一般式(I)で示される化合物がPKC活性化作用を有することを示す。

【0131】

【表2】

化合物 No.	濃度 (M)	PKC 活性 (%)
12	6×10^{-5}	114.7
17	6×10^{-5}	316.7
19	6×10^{-5}	128.2
26	6×10^{-5}	58.5
29	6×10^{-5}	106.6
32	6×10^{-5}	152.2
33	6×10^{-5}	245.2
36	6×10^{-5}	182.5
37	6×10^{-5}	226.1
38	6×10^{-5}	182.5
41	6×10^{-5}	219.9
43	6×10^{-5}	273.7
44	6×10^{-5}	137.0
46	6×10^{-5}	343.2
47	6×10^{-5}	298.1
49	6×10^{-5}	81.3
51	6×10^{-5}	270.7
52	6×10^{-5}	190.8
53	6×10^{-5}	250.8
54	6×10^{-5}	241.0
58	6×10^{-5}	103.8
59	6×10^{-5}	221.7
60	6×10^{-5}	196.8
61	6×10^{-5}	197.2

【0132】

【発明の効果】本発明の一般式(I)で示される化合物および製薬学的に許容される塩は、温血動物(例えばヒト、ウサギ、モルモット、ラット、イヌ、ネコなど)の

ＰＫＣが関与する疾患、例えば高眼圧症、緑内障、中枢神経障害、老人性痴呆症、アルツハイマー症、腫瘍などの予防・治療剤として、また好中球からのスーパーオキサイドによる免疫賦活剤などに有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.7	識別記号	ＦＩ	テーマコード(参考)
Ａ６１Ｐ 27/06		Ａ６１Ｐ 27/06	
43/00	１１１	43/00	１１１
Ｃ０７Ｃ 311/08		Ｃ０７Ｃ 311/08	
311/09		311/09	
311/11		311/11	
311/13		311/13	
311/21		311/21	
311/35		311/35	
311/44		311/44	
Ｃ０７Ｄ 277/44		Ｃ０７Ｄ 277/44	
// Ｃ０７Ｃ 237/30		Ｃ０７Ｃ 237/30	

Ｆターム(参考) 4C033 AD05 AD13 AD17 AD20
4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA33
ZB09 ZB26 ZC19
4C206 AA01 AA02 AA03 JA16 KA01
MA01 MA04 MA12 NA14 ZA02
ZA16 ZA33 ZB26 ZC19
4H006 AA01 AA03 AB20 BV72

OCID: <JP2001240581A__J_>